ZUR KENNTNIS VON SOGENANNTEN ACCELERATORSTOFFEN ALS NOTWENDIGER ATTRIBUTE EINER PHYSIOLOGISCHEN THROMBINBILDUNG

Kurt Wilhelm Gastreich

1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. Konrad Bingold

ZUR KENNTNIS VON SOGENANNTEN ACCELERATORSTOFFEN ALS NOTWENDIGER ATTRIBUTE EINER PHYSIOLOGISCHEN THROMBINBILDUNG

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Kurt Wilhelm Gastreich

aus Fölsen Kreis Warburg in Westfalen

München 1962

Charlotte Schön, Druckerei, München 13, Barer Strasse 35, Tel. 22 13 80

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. K. BINGOLD
Dekan: Professor Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1962

INHALTSÜBERSICHT

Teil I

1. Wichtige Daten aus der Entwicklung der modernen Gerinnungsforschung. 5
2. Zur Kasuistik neuartiger nichthämophiler Bluterfälle. 7
3. Zu den wissenschaftlichen Bemühungen verschiedener Autoren um den Aufbau einer neuen Gerinnungstheorie. 16

Teil II

4. Einführung in die Methodik. 33
5. Alterungsbeobachtungen an gelagerten Exemplaren verschiedener Herkunft, aufbewahrt bei Eis-, Zimmer- und Brutschranktemperatur. 40
6. Wirkung von CO_2-Durchleitung auf Altplasmen. 52
7. Zumischungen in vitro und deren Wirkung auf die Prothrombinzeit von Exemplaren verschiedener Herkunft. 53
8. Kreuzung in vitro von Plasma-Exemplaren verschiedener Herkunft. 88

Teil III

9. Stellungnahme zu den experimentellen Ergebnissen als dem Fundament einer erweiterten enzymatischen Gerinnungstheorie. 102

Übersicht der in Kapitel 7 bzw. in Kapitel 8 mitgeteilten Zumischungs- und Kreuzungsexperimente. 106

Literatur 109

TEIL I

1. WICHTIGE DATEN AUS DER ENTWICKLUNG DER MODERNEN GERINNUNGSFORSCHUNG

Das Phänomen der physiologischen Blutstillung nötigt der Forschung seit langem Respekt ab aufgrund eines sich deutlich abzeichnenden Automatismus. Wenn andererseits die Selbstverständlichkeit des Naturvorganges gestört ist, so - ganz allgemein - bei hämorrhagischen Diathesen, erhebt sich gebieterisch der Ruf nach Hilfe durch die ärztliche Kunst.

Die medizinische Grundlagenforschung des 19. Jahrhunderts, in engem Konnex mit der zeitgenössischen mächtig aufstrebenden Physik und der analytischen Chemie, wuchs zu geradezu klassischer Machtvollkommenheit heran; Exaktheit und Überzeugungskraft des Experimentes ermöglichten die Bildung von Schulen mit bedeutender Anhängerschaft. - Das Ergebnis damaliger Arbeiten über den Chemismus der Blutgerinnung erscheint zusammengefasst in zwei widerstreitenden Theorien: der kolloidchemischen Ansicht (z.B. ISCOVESCO, NOLF, HERZFELDT u. KLINGLER, HEKMA, MILLS, STUBER - auf die hier nicht näher eingegangen werden kann) und der fermentchemischen Auffassung (vor allem ALEXANDER SCHMIDT, der - nach WÖHLISCH 1) - erstmalig das Fibrinferment mit dem Namen Thrombin bezeichnete, daneben MORAWITZ, FULD u. SPIRO, u.a.). Die Fermenttheorie vermochte sich stärker durchzusetzen und errang das Epitheton "klassisch".

MORAWITZ formulierte 1904 2) bzw. 1905 3):

1) Prothrombin + Calcium + Thrombokinase = Thrombin
2) Thrombin + Fibrinogen = Fibrin

Angefügt sei, dass ein Kontakt des Blutes mit benetzbaren Fremdkörpern diese zwei Vorgänge auslöst, die gleichzeitig und konsekutiv verlaufen. Da auch Vertreter der kolloidchemischen Ansicht obige Formel benutzen - so im späteren der Amerikaner QUICK -, scheint im Zentrum des Dualismus der beiden grossen Theorien zu stehen der Begriff des Thrombins und dessen erstrangige oder zweitrangige Bedeutung.

Im Laufe des neuen Jahrhunderts wurde das Objektfeld der Gerinnungschemie bzw. -physiologie durch eine Reihe auffallender Befunde wesentlich erweitert.

Die wichtigste Bedingung dazu war die Entwicklung neuartiger Methoden zum Zweck einer verfeinerten Analyse der substantialen Gerinnungsfaktoren.

HOWELL's Oxalatplasma Recalcifizierungszeit - Methode (1914 4) Toronto) bedeutet demnach einen Schritt in Richtung auf eine genau-

er- messende Prothrombinerfassung. (-Seine Methode wurde 1941 von SCOZ und FILLA übrigens "Thrombokinasezeit" genannt. -) HOWELL prägte auch den im englischen Sprachbereich gebräuchlichen Namen Thromboplastin statt Thrombokinase.

MC LEAN endeckte 1916 5) das Heparin als wichtigen körpereigenen x) gerinnungshemmenden Stoff. Nach WÖHLISCH 1) ist Heparin ein Kohlehydrat. GROEDEL (New York) schreibt 1951 6) dazu: "..... Wirkung gewisser unreiner Leberextrakte hatte MC LEAN bereits 1916 festgestellt... Studien von u.a. HOWELL führten 20 Jahre später zur Herstellung des am Menschen anwendbaren Heparin". - Etwa 1935 wurde Heparin in gereinigter Form dargestellt von JORPES (Schweden).

QUICK beschrieb 1935 7) eine Einstufenmethode zur Bestimmung des Prothrombin.

1936 8) veröffentlichten WARNER, BRINKHOUS und SMITH ein Zweistufenverfahren zur differenzierten Prothrombinbestimmung, das sie schon 1934 theoretisch entwickelt und vorgeschlagen hatten. Dabei wird Prothrombin zunächst vollständig in Thrombin überführt, dann dessen Wirksamkeit an standardisiertem Fibrinogen gemessen. (Ähnlich dürfte ein 1938 von DAM und GLAVIND ausgearbeitetes Zweistufenverfahren eingerichtet sein.)

Interessant ist der Zusammenhang zwischen der Veröffentlichung von Prothrombinzeitmethoden und dem Zeitpunkt der Deklarierung des antihämorrhagischen Vitamin K durch DAM u. SCHÖNHEYDER ebenfalls 1935 13) u. 14) aufgrund von Kükenversuchen. Bei einigen klinischen Blutungsübeln (Verschlussikterus, Melaena neonatorum, u.a.) fand man auffallende Wirksamkeit von Vitamin K; darauf basiert die Auffassung von der entscheidenden Bedeutung des Vitamin K bei der Bildung des Prothrombin in der Leber.

QUICKs Einstufenverfahren hat dank seiner technischen Einfachheit grosse klinische Bedeutung erlangt und ist - auch in zahlreichen Modifikationen - sehr verbreitet.

---

x) Über die Suche von gerinnungshemmenden Stoffen aus Organextrakten auch tierischer Herkunft schreiben SPOHN und PESCHEL 1951 9): "... So gibt LANDOIS 1891 einen Extrakt aus Blutegelköpfen an, den er zur Defibrinierung des Blutes bei Transfusionen verwendete. - .... Heparin ist ... gefunden worden, als 1916 MC LEAN im Auftrage von HOWELL Phosphatidfraktionen aus Herz und Leber darstellte, die überraschenderweise die Gerinnung stark hemmten". Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Bemerkung von HARTERT und WALCH in einer Arbeit von 1952 10): "... was aus Lungen an gerinnungshemmenden Stoffen wesentlich extrahierbar ist, das ist das Rohheparin ...". - Nach MARX 11) ist Heparin das natürliche Hormon der Mastzellen des Organismus. HEILMEYER schreibt 1951 12): "Allem Anschein nach ist die Fermentbildung (der Leukozyten) an die Granula gebunden. -Die basophilen Leukozyten (Mastzellen) ... speichern ebenso wie die im Gewebe vorkommenden Mastzellen Heparin".

Es gibt eine andere, hiervon unabhängige, starke Quelle der heutigen lebhaften gerinnungsmedizinischen Diskussion. Nachdem 1937 schon durch CRAFOORD (Schweden) die Heparinanwendung aufgekommen war, führten 1941/42 BINGHAM, MEYER, POHLE (daneben u.a. BUTT, ALLEN, BOLLMANN 15)) das durch Schimmelpilze aus Klee entstehende Cumarinderivat 3,3'-methylen-bis (4-oxycumarin) in die Therapie der Thrombosen ein. Man machte damit die eklatante Gerinnungshemmung nutzbar eines - nach GROEDEL 6) -: ".... in verdorbenem Klee enthaltenen ... Stoffes, der ... 1935 von H.A. CAMPBELL isoliert wurde". Andere Antithrombotika, zumeist Heparinoide und Dicumarine, fanden Eingang in die Therapie, wobei gleichzeitig - zur Überprüfung ihrer Wirksamkeit im Organismus - vielfach fortlaufend anzustellende Gerinnbarkeitsteste obligat wurden. (Dass neuerdings versucht wird, auch die extrakorporale Fibrinolyse methodisch auszuwerten als Indikationsinstrument für Thromboseprophylaxe und -therapie, sei erwähnt. REHN, HALSE; Freiburg).

Schliesslich bringt die inzwischen zu genereller Bedeutung gekommene Transfusionstherapie überhaupt ein weiteres Interesse mit sich; u.a. für das Verhalten des Gerinnungsmechanismus bei Lagerung von Blut, Plasma oder Serum.

2. ZUR KASUISTIK NEUARTIGER NICHTHÄMOPHILER BLUTERFÄLLE

Noch mehr wurde die gerinnungschemische Problematik befruchtet durch Auffindung neuartiger Typen von Bluterkrankheiten bzw. -zuständen, und die Versuche ihrer wesensgemässen Einreihung in das grosse System einer modernen pathologischen Physiologie.

Die Diskussion darüber ist seit deren Auffindung in vollem Gange. Fest steht inzwischen eigentlich nur erst eine differentialdiagnostische Abgrenzbarkeit der neuartigen Fälle gegen die klassische Hämophilie. Die Beschränkung dieser Arbeit auf die rein gerinnungschemischen Modalitäten, soweit sie mit der QUICKschen Einstufenmethode erreichbar werden, erlaubt nur eine impressionistische Kennzeichnung einiger der gemeinten Fälle, die nacheinander in der Literatur mitgeteilt wurden.

Erwähnt sei zunächst grundsätzlich einmal, dass alle diese Fälle mit einer gewissen Blutungstendenz und - weitgehend konstant bleibender - verlängerter Prothrombinzeit einhergehen; bis dato ein Erweis, dass es sich um Hypoprothrombinämien handele. Hypoprothrombinämien aber waren als symptomatische Zustände seit Aufkommen der diagnostischen Verwendung von Prothrombinzeitmethoden bekannt; bei Hepatopathien und Vitamin-K-Mangel - bei mit Dicumarol behandelten Personen und bei Neugeborenen während der ersten Lebenstage.

1941 16) berichteten RHOADS und FITZ-HUGHS erstmalig über einen Fall essentieller Hypoprothrombinämie. Sie fanden konstitutionell verminderte Prothrombinzeiten im Blut. Der Fall war pathologisch unerheblich - deshalb wurde diese idiopathische Hypoprothrombinämie zunächst nur als extremer Grenzfall innerhalb der biologischen Individualvariabilität aufgefasst.

Anders seit OWRENs Mitteilung von 1947 17) in "The Lancet", London. Der Osloer Kliniker stellt eine schwere Bluterin vor mit einer Anamnese, reich an Blutungsaccidentien; besonders bemerkenswert darunter eine innere Blutung mit dem Ergebnis linksseitiger Amaurose. Es sei aus der klinischen Deskription noch herausgegriffen eine ernste Hämorrhagie (als Menorrhagie), die nach Einlieferung ins Hospital durch Bluttransfusion "good and rapid" gestillt werden konnte. Auffallenderweise kam es nie zur Hämarthrosenbildung, einem beim klassischen Bluter häufig erlebten Ereignis; ausser vielerorts gefundenen blauen Kontusionsflecken konnten mit routinemässigen Diagnostiken keine organischen oder funktionellen Abnormitäten ermittelt werden.

Bei einer umfassenden Untersuchung im April 1943 fanden sich bzgl. Blutgerinnung folgende Werte:

Blutungszeit (DUKE): 4 1/2 - 5 ' (Norm 2 - 3 ')
Nativvenenblutgerinnung Kap. Meth.: 12 ' (Norm 2 - 5 ')
Vollblutgerinnung Zwergtesttuben OWREN: 25 ' (Norm 6 - 10 ')
Oxalpl. -Recalcif. n. HOWELL: (37° Zusatz 1:4): 350 '' (Norm 80 - 120 '')
Prothrombinzeit n. QUICK: 70 - 80 '' (Norm b. OWREN 15 - 20 '')
Retraktion: normal

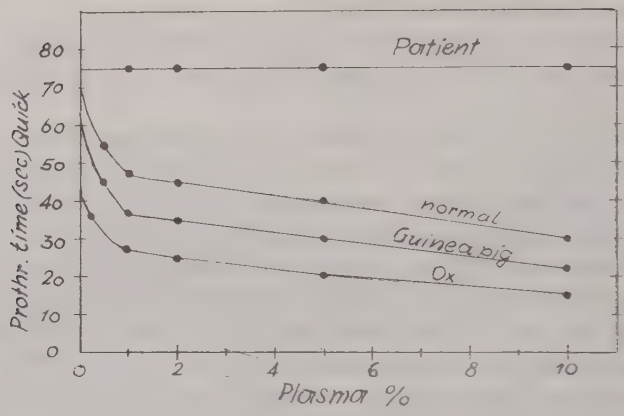
OWREN beschliesst die Deskription des Falles mit der Erwähnung, dass grosse Dosen Vitamin K keine Änderung der verlängerten Prothrombinzeit ergaben. Da andererseits kein Anhalt für Hepatopathie vorlag, sah sich OWREN vor der Alternative, entweder den abnorm tiefen Prothrombinindex - unter 10% - bei diesem Fall als konstitutionell vitamin-K-refraktär gelten zu lassen, oder die Stichhaltigkeit der QUICK-Methode für die Feststellung der Prothrombinmenge in Zweifel zu ziehen. (Es sei hier erwähnt, dass von MARX schon 1943/44 18) eine grundsätzliche Arbeit über den Aussagewert von Prothrombinerfassungsmethoden veröffentlicht wurde.) Um die obige Frage zu entscheiden, stellt OWREN jene Versuche an, die ihn später zur Postulierung seines Faktor V veranlassen. OWRENs Absicht, die Gültigkeit der QUICK-Methode für eine Feststellung der Prothrombinmenge zu verneinen, ist deutlich. OWREN stellt fest, dass die Treffsicherheit der von ihm selbst seit langem angewandten Methode nach QUICK auf der Voraussetzung basiert, dass von den 4 klassischen Gerinnungsfaktoren die Gerinnselbildung substantiell vollständig geleistet wird. (In der Tat betont QUICK mehreren Ortes - u. a. 40) - ausdrücklich eine sogar stöchiometrische Natur dieses Vorganges.) Wenn also zwei Faktoren standardisiert sind

- wie z.B. bei QUICK Thrombokinase und Calcium -, der dritte auf seinen Normwert hin überprüfbar bzw. festzulegen (Fibrinogen), muss der vierte (Prothrombin) mengenmässig eruierbar werden.

Die Rechnung geht glatt auf unter der (auch von QUICK mehrfach betonten) Voraussetzung, dass die Relation - Ausbeute in Zeit - sich nach dem im Massenwirkungsgesetz gemeinten konstanten Modus abspielt. DAM und GLAVIND drücken diese grundsätzliche Überlegung sehr klar aus unter Benutzung der gerinnungsmechanischen Begriffe: "Unter sonst konstanten Bedingungen müssen zur Erzielung einer bestimmten Gerinnungszeit Prothrombin und Thrombokinase einander umgekehrt proportional sein. Aufgrund dieser Gesetzmässigkeit ist es möglich, die zur Gerinnung in einer (willkürlich gewählten) Standardzeit erforderliche Thrombokinasemenge als Mass für das vorhandene Prothrombin zu benutzen". (Zitiert nach APITZ 19)) Es darf hier bemerkt werden: stillschweigende Voraussetzung ist immer, dass Thrombinbildung für Gerinnung genommen wird - wohl im Gegensatz zur kolloidchemischen Theorie. Erwähnt sei noch, dass WARNER, BRINKHOUS u. SMITH in ihrer Zweistufenmethode - mit Standardfibrinogen - sich offensichtlich bemüht haben, dem dargelegten Grundgedanken so weitgehend wie möglich zu entsprechen; sie arbeiten mit drei Standardfaktoren und einem x-Faktor (d.i. Prothrombin).

OWREN, der augenscheinlich mit QUICK, WARNER-BRINKHOUS-SMITH, DAM-GLAVIND die gleiche gerinnungsmechanische Basis teilt, äussert sich zu den bisher bekannten Schwächen der QUICK-Methode: "Bei Fibrinogenmangel und in Anwesenheit gerinnungshemmender Substanzen versagt sie". Beide Fehlerquellen traten jedoch lt. Untersuchung des Plasmas seiner Patientin nicht hervor. "Um die Zuverlässigkeit der QUICK-Methode zu prüfen", sagt der Autor, habe er bestimmte Mengen eines normalen Plasmas zum Patientenplasma zugesetzt. OWREN wollte mit dem normalen Plasma Prothrombin zuführen und erwartete einen prompt und obligat erfolgenden Ausschlag des darauf geeichten Prüfungsinstrumentes. Hier wirkte augenscheinlich eine zu starke Erwartung hinsichtlich der simplen numerischen Messkraft der Methode. Das Resultat der Zumischung beeindruckte dadurch, dass die Prothrombinmenge (aufgrund Indexberechnung aus Prothrombinzeit ermittelt) schneller anwächst als dem (ebenfalls berechneten) Prothrombingehalt eines zugemischten Plasmaquantums entspricht. Zur Klärung dieses Effektes befreite OWREN das Normalplasma vom innehabenden Prothrombin durch Absorption (zweimal mit $Al(OH)_3$; anschliessend SEITZ-Filtrierung). Erneute Mischversuche mit ebenfalls mengenmässig ansteigender Reihe prothrombinfreier Normalplasmen ergaben ganz ähnlich schon bei kleinen Zufügungsmengen auffallende Prothrombinzeitverkürzung. Dasselbe Verfahren, unter Benutzung prothrombinfreien Meerschweinchen- oder Rinderplasmas, zeigte parallel verlaufende - jeweils etwas stärkere - Verkürzungseffekte. Prothrombinfreies Patientenplasma blieb wirkungslos.

Wir entnehmen aus OWRENs Arbeit:



FIGUR 1) Coagulationstimulating effect on patient's plasma of small amounts of prothrombin-free plasmas examined by QUICK's method for the prothrombin determination.

OWREN schliesst aus den Befunden, dass QUICKs Methode hinsichtlich Bestimmung der Prothrombinmenge versagt; dass sie jedoch als Mengenreport eines oder mehrerer zusätzlicher Gerinnungsfaktoren brauchbar bleibt bzw. neue Geltung beansprucht. Die neuen Faktoren sollen durch das prothrombinfreie Normalplasma der Mischung zugebracht worden sein. Nach OWREN ist bei diesem Verfahren z.B. 20% prothrombinfreies Rinderplasma imstande, die QUICK-Zeit des Patientenplasmas zu restaurieren. (Auch nach Fortschaffen von Fibrinogen und Thrombokinase aus den Zusatzplasmen blieb der Effekt erhalten.) Den derart in seiner Wirkung markierten Gerinnungsfaktor bzw. Faktorenkomplex in einem Normalblut, der weder Prothrombin, Thrombokinase, Calcium noch Fibrinogen sein kann, bezeichnet der Autor vorläufig als Faktor V - einer normalen Gerinnung. Mit der Äusserung: "Ich habe diesen Faktor isoliert, vollständig frei von den bisher bekannten Gerinnungsfaktoren ..." verweist OWREN auf zwei diesbezügliche Arbeiten von 1944 20) bzw. 1947 21).

OWREN teilt noch mit, dass der isolierte Faktor V die Gerinnung ebenfalls im System der Recalcifizierung von Oxalatplasma (HOWELL-Zeit) restauriert. Er verwendet eine Faktor-V-Präparation in 0,9 NaCl-Lösung, hier aus einer Menge von 200 ccm Normalmenschenplasma; die Thrombokinaseabsorption wird dabei durchgeführt mit CHAMBERLAND-Filter.

Auch eine i.v. Applikation des sterilisierten Isolationspräparates versuchte OWREN bei seiner Patientin. Er berichtet, dass ausser einem leichten Fieberanfall keine anderen klinischen Folgen aufgetreten seien. Der Einfluss auf den Gerinnungschemismus sei folgendermassen gewesen: eine Stunde nach Applikation sank der Recalcifizierungszeitwert von 340'' auf 170'' (Norm 80 - 120''), die QUICK-Zeit liess einen Rückgang erkennen von 65'' auf 28'' (Norm 15 - 20''). Diese Applikationseffekte liessen allmählich nach; nach 3 Tagen konnten sie nicht mehr festgestellt werden.

OWREN zieht aus alledem den Schluss, dass die bisherige Auffassung von der physiologischen Thrombinbildung erweitert werden müsse nach dem Schema:

Prothrombin + Faktor V + Thrombokinase + Ca = Thrombin

Desnäheren verweist der Autor in der hier von uns verfolgten Lancet-Veröffentlichung 17) auf seine Monographie 21), in der er das gleiche Thema (ebenfalls 1947) ausführlich behandelt. Dortige Untersuchungen legten ihm nahe, die Faktor-V-Aktivität bei der Gerinnung in zwei Ebenen aufzugliedern:

1) die Bildung eines aktiven prothrombinumwandelnden Enzyms Faktor VI aus inaktivem F.V mit Hilfe von Ca. und Thrombokinase;
2) die Einwirkung dieses fermentativen Faktor VI unter Beisein von Ca auf das sich dadurch zu Thrombin entwickelnde Prothrombin.

Faktor V ist also hierbei als eine im Normalplasma vorhandene inaktive Vorstufe des fermentativen Faktor VI gedacht. In Summa ergibt sich etwa folgendes Bild:

Ruhendes Plasma: (enthält: Prothrombin, Ca, Fakt. V (Thrombokinase))

!! Störung !! (z.B. rauhe Oberfläche)

Reagierendes Plasma: 1) Prothr. + Ca + F.V + Thrombokinase = F. VI

2) Prothr. + Ca + F.VI = Thrombin

(Thrombin + Fibrinogen = Fibrin)

Den physiologischen Vorstellungen OWRENs entspricht die differentialdiagnostische Auffassung seines Falles und überhaupt der gemeinten neuartigen Bluterkrankheit, die ganz allgemein vielleicht als plasmatisch verursacht bezeichnet werden könnte im Gegensatz zum klassischen Bluter mit seiner thrombozytären - und damit in etwa zellulären - Genese. OWREN stellt seine Bluterpatientin als eine gleichberechtigte neue Krankheit neben die klassische Hämophilie unter dem Namen Parahämophilie. Beide Krankheiten sind nach seiner Meinung verursacht durch mangelhafte Thrombinbildung und infolgedessen verzögerte und unvollständige Gerinnung; bei Hämophilie liegt Mangel vor an - aktiver - Thrombokinase, bei Parahämophilie liegt das ultimum non agens aufseiten von Faktor V (bzw. F. VI). Das in-vitro-Differentialdiagnostikum ist Thrombokinase; die QUICK-Zeit des Hämophilen wird weitgehend normalisiert, im Gegensatz zu jener des Parahämophilen, bei Thrombokinasezugabe. (Parahämophiles Plasma nur ganz minimal dabei verkürzt (QUICK-Zeit) - zudem abhängig von der Art der benutzten Thrombokinase; in Reihenfolge Pla-

zenta, Kaninchenhirn, Lunge, Menschenhirn schwächer werdend.) Auffallend ist, dass beide Blutertypen auf therapeutische Bluttransfusion hin gleicherweise gut reagieren.

Einen ähnlichen Fall teilt SEEGERS mit in einer Arbeit von 1950 22). Dieser Fall wurde ermittelt durch BRENNAN und MONTO. SEEGERS schreibt dazu: ".... a boy four years old ... was brought to ... Hospital because of bleeding which could not be controlled with the ordinary procedures which one uses. He had several alarming experiences during his life. In one instance bleeding from a small cut was so severe that he became very pale, drowsy, and short of breath and it was necessary for him to remain in bed for two weeks because of extreme weakness. On another occasion a tremendous hematoma formed as the result of a bump on his head and this had to be incised and drained. These difficulties were not helped with massive doses of Vitamin K but it is possible to say that a whole blood transfusion was of much benefit (!)".

In einer Veröffentlichung aus dem Kinderhospital Basel durch HAUSER wird über drei Fälle eines nichthämophilen Blutertyps berichtet. Es handelt sich um zwei Familien, deren erkrankte Mitglieder 1945 23) schon beschrieben und 1946 24) als idiopathische Hypoprothrombinämiker - à la RHOADS u. FITZHUGHS - aufgefasst worden waren. Nach Kenntnisnahme der Arbeiten von OWREN und QUICK (ebenfalls 1947 25), in The Lancet, London, s.u.) hat der Autor die beiden Familien jetzt (d.i. 1949/50 26)) nachuntersucht und erklärt eine Familie nach wie vor als "hypoprothrombinämisch" x). Die zweite, uns vornehmlich interessierende, Familie - in der zwei Brüder erkrankt sind - wird abgesondert als Krankheit im Sinne OWRENs. Im einzelnen heisst es: B.M. und R.M., seit vielen Jahren als schwere hämorrhagische Diathetiker klinikbekannt, zeigen eine annähernd konstante Prothrombinzeit von 57 bzw. 54'' (Norm bei HAUSER: 20 - 22'').Bei der schon gekennzeichneten differentialdiagnostischen Gruppierung der Familien fusst HAUSER auf dem Plasmazumischverfahren gemäss OWREN.

OWRENs besprochene klinische Arbeit über Parahämophilie 17) war ein Novum; 5 Monate später erschien in der gleichen Londoner Zeitschrift eine Arbeit von QUICK - zusammen mit CORNELL - über einen anscheinend gleichartigen Krankheitsfall (1947 25)). QUICK stellt - analog HAUSER - ebenfalls zwei Fa-

---

x) HAUSER teilt hierzu mit: R.F., ein Knabe, seit vier Jahren in Beobachtung wegen häufiger Blutungen - meist aus Nase und Zahnfleisch - zeigt eine ständig verlängerte Gerinnungszeit Kap. Meth. BÜRKER. Prothrombinzeit: 120 - 180'' (Norm bei HAUSER 20 - 22''), entspricht einem Prothrombinindex unter 5%. Benutzt wurde Thrombokinase Hoffmann-La Roche. HAUSER betont, dass sich die Prothrombinzeit als vitamin-K-refraktär erwies. Erwähnt wird dazu noch eine ungeklärte zeitweise Störung der Retraktion. Blutungszeit und Kneifphänomen immer normal.

milien vor: Familie I [x] und Familie II. Klinisch wichtig und Kernstück der Mitteilung ist Familie II, ein Pendant zu OWRENs Fall. Auch hier scheint keine Erblichkeit vorzuliegen. Unter den normalen übrigen Familienmitgliedern finden sich zwei Brüder, damals - 1947 - 1 1/2 bzw. 5 1/2 Jahre alt, beide mit erheblicher Blutungsanamnese - "though mild compared with hemophilics". B.B., der jüngere, z.B., blutete abnorm lange bei Schnittverletzungen - aber gelegentlich auch normale Blutstillung nach ziemlich schwerer Verletzung (nicht näher definiert - "rather severe injury"). MARX erwähnt in einer Arbeit über nichthämophile Bluter noch eine Darmblutung bei diesem QUICKschen Patienten. Niemals trat Hämarthrosis oder Epistaxis auf. Die Gerinnungszeitwerte beider Kinder verhielten sich gleichartig:

Vollblut (LEE-WHITE): 10-12' (Norm 5-9')
QUICK-Zeit: 19, 0/20, 0'' (Norm 11, 0-12, 0'')
(Blutungszeit verhielt sich in beiden Fällen normal.)

Beide zeigten sich als vitamin-K-refraktär. Ebenfalls identisch verhielten sie sich durch ihr promptes Ansprechen auf Bluttransfusion - QUICK empfiehlt auch frisches Plasma.

Die beim älteren Knaben - T.F. - nach Vollblutgabe überprüfte Prothrombinzeit wurde befunden: am gleichen Tage mit 12'', d.i. normalisiert, 3 Tage später mit 13 1/2'', d.i. also wieder im Ansteigen.

Die Mischung in vitro eines Patientenplasmas mit frischem Normalplasma im Verhältnis 1:1 erbrachte sehr kräftige Normalisierung auf 11 1/2''. (Eine ähnliche Beobachtung machten, nach QUICK, die mehrfach erwähnten RHOADS u. FITZ-HUGHS schon 1941).

Quoad Nomenklatur des neuartigen Blutertyps widerstrebt QUICK augenscheinlich der bei OWREN zur Geltung kommenden Tendenz, sich an die klinisch bevorzugte - mehr deskriptive - Art der Namengebung (Parahämophilie) anzulehnen. Vielmehr sucht QUICK Stütze bei einer mehr auf das naturwissenschaftliche Funktionsbild (konstant erniedrigter Prothrombinspiegel) zielenden Benennung;

---

[x] Nr. I ist eine Familie, in der drei Mitglieder - Mutter, Tochter, Sohn - eine subklinische Hypoprothrombinämie à la RHOADS und FITZ-HUGHS aufweisen. Der Mangelzustand ist konstitutionell. QUICK scheint geneigt, hier Erblichkeit zu vermuten. Eine positive Blutungsanamnese nur bei der Tochter; nach QUICK jedoch - Menorrhagien - endokriner Genese. Wir entnehmen:

	QUICK-Zeit	
	Norm 11-12''	idem 1x1 NaCl physiol. verdünnt
Mutter	16, o''	22, 0''
Sohn	16, 0''	20, 0''
Tochter	16, 0/17, 0''	22, 0/24, 0''

Im übrigen verweist QUICK bezüglich Familie I auf eine Arbeit von 1946 27), die uns nicht vorlag.

er spricht vorläufig von kongenitaler Pseudo-Hypoprothrombinämie.

COVEY, COHEN, PAPPS (New York) bringen in einer Arbeit von 1950 28) eine Zusammenstellung von neun Fällen mit idiopathischer Hypoprothrombinamie, dabei einen eigenen Fall, und definieren: "..... they are characterized fundamentally by a prolonged prothrombintime not responding to vitamin K therapy." Ferner heisst es: "It is postulated that the pathological lesion exists ... on a congenital or hereditary basis". Die Autoren halten sich im übrigen an QUICK als wissenschaftlichen Gewährsmann; OWREN ist unter den Referenzen nur erst mit seiner kurzen Lancetveroffentlichung (s.o.), noch nicht dagegen mit der umfangreichen Monographie, aufgeführt.

Der letzte ähnliche Bluterfall, den wir anführen können wurde 1949 in der I. Medizinischen Universitätsklinik München (Prof. KONRAD BINGOLD ermittelt und hämatologisch konzipiert durch Dr. RUDOLF MARX, München. Die hier wiedergegebenen Daten entnehmen wir einem Manuskript bzw. einer 1950 29) - in etwas veränderter Form - erschienenen Arbeit von MARX. Es handelt sich bei dem Patienten um einen sonst gesunden - 1949 - 24jährigen Mann (KA!) mit ausgiebiger Blutungsanamnese. Blutungen nach Kratzverletzungen und Zahnextraktionen, Zahnfleisch- und Venenblutungen (bei Injektionen) - nie jedoch Nasenbluten. Patient bemerkte einmal Blut in den Faeces, während dreimonatiger klinischer Beobachtung zeigten sich nur gelegentlich vereinzelte Erythrozyten im oft überprüften Urin. Nach diagnostischer Sicherung einer Bluternatur des Patienten wurde - einmal - die klinische Vermutungsdiagnose eines Spontanhämatoms an der linken Ischiaswurzel festgestellt. Exploriert wurde u.a.:

Kapillarfragilität (RUMPEL-LEEDE): nicht deutlich positiv.
(GÖTHLIN-Test): schwach positiv.
(Nachuntersuchung 1952 durch MARX: schwach positive Kapillarphänomene: positiver Saugtest, schwach positiver GÖTHLIN-Test, RUMPEL-LEEDE-Versuch negativ.)

Blutungszeit (DUKE): manchmal stark verlängert, manchmal normal.
(IVY): normal.

Vollblutgerinnung (Kap. BÜRKER): R.Z. 10' (Norm 3-4')
G.Z. 15' (Norm 6-7')
(Meth. FONIO; bis 1. Fibrinfaden): 15' (Norm 3-4').

Nativvenenblut: (Meth. LEHMANN-WÖHLISCH 30): 11 1/2 (Norm bis 4').

HOWELL-Zeit: 12' 20'' (Norm bis 5'), manchmal auch hochnormal.

QUICK-Zeit (Var. n. MARX-BAYERLE 31): um 40'', einmal 27'' (Norm 12-14'').

Prothrombin-Konsumption im Blut: gem. MARX - 1952 vermindert.

Weiter MARX 1952: Untersuchungen erweisen, dass "kein Anhalt für das Vor-

liegen von Thrombinhemmstoffen" besteht, ferner, dass "... kein Hemmstoff der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin" vorliegt, ebenfalls kein Mangel an "hemophilic globulin" (à la LAKI 1943). Eine 1949 durchgeführte Elektrophorese ergab: "Die Alpha$_1$-Fraktion [x] ... scheint gegenüber der Norm vermindert zu sein". (Der gefundene Wert: 0, 92%, Norm nach WUNDERLY 32): 2-6%)

Fibrinogenwert: mit 360 mg% normal.

Fibrinolyse im Citratserum: mässig erhöhter Wert.

Differentialblutbild: Summe der Leukozyten 7450,

Segmentkernige	72 (50-67)	Lymphozyten	8 (25-35)
Mastzellen	3 (0, 5)	Eosinophile	6 (1-4)
Monozyten	9 (4-8)		

MARX: "Thrombozytenzahlen zwischen 347 000 und 78 000 schwankend. nach der Methode von FONIO, im Verlauf von 3 Monaten. Thrombozyten morphologisch normal. Kein Anhalt für mangelhafte Agglutination nach Beurteilung des Kapillarblutausstriches".

Nachbluten einer Einstrichstelle konnte nur wieder gestillt werden durch Tamponade mit Thrombin (Hoffmann-La Roche), nicht dagegen mit Stryphnon-Gaze oder Rasierstein. Nach entsprechenden Versuchen wird der Patient als vitamin-K-refraktär angesehen. (MARX 1952: nach 1000 mg Vitamin K_1 per os "... geringfügige Verkürzung der Prothrombinzeit von 40 auf 37'' ...") Familie gesund; kein Anhalt für Erblichkeit. (MARX 1952: "Fall schien zunächst nicht erblich bedingt zu sein". - "Bei Verwendung der (heute) besseren Methodik indes ... liess sich ... im Plasma der Mutter eine Verminderung ... nachweisen". - "Laut Zweistufenmethode nach SCHULTZE-RIEBEN hatte die Mutter[xx] ... einen Prothrombingehalt von 78% ...".) Hinsichtlich der Pathogenese lässt MARX die Möglichkeit eines Keimschadens durch angewandte Abortiva offen. Dem Autor sind die Fälle von OWREN, HAUSER und QUICK aus der Literatur bekannt. MARX erwähnt den Vorschlag von JÜRGENS (Schweiz) 1949 33), die gemeinten neuartigen Bluterfälle vorläufig unter Namen wie Morbus OWREN zu erfassen; MARX befürwortet - 1949/50 - überdies bis zu einem exakteren Erweis einer Identität der Fälle die vorläufige summarische Bezeichnung "konstitutionelle Pseudohypoprothrombinämie" in Anlehnung an QUICK.

---

x) Heilmeyer 12): "... die Alpha- und Betaglobulin-Fraktionen sind sowohl an den Vorgängen der Immunität als auch der Blutgerinnung beteiligt, wobei auch die Bindung von Lipoiden eine grosse Rolle spielt (Lipoproteine)".

xx) Nach öfterer Überprüfung zeigte sich überdies, dass die Prothrombinzeit mit 16, 5'' im Durchschnitt als etwas verlängert gelten darf.

3. ZU DEN WISSENSCHAFTLICHEN BEMÜHUNGEN VERSCHIEDENER AUTOREN UM DEN AUFBAU EINER NEUEN GERINNUNGSTHEORIE

Es liegt in der Eigenheit und Unvergleichlichkeit des medizinischen Forschungsobjektes begründet, dass die Aufklärung seiner Phänomene und Probleme auf zwei Wegen zu erfolgen hat: dem der Physiologie im weitesten Sinne - inclusive Experimente - und dem der Pathologie im weitesten Sinne - inclusive Experimente. Dabei pflegen die Forscher der einen Seite - das gilt für beide Teile - neue Kräfte und Einsichten ehestens im benachbarten Lager zu finden.

Nachdem Klinik und Forschung seit etwa der Jahrhundertwende der Gerinnungsfrage neuen Anstoss gaben, bemühen sich viele der besten Köpfe, die klassische Fermenttheorie, mit der man gewissermassen aufwuchs, durch eine moderne Auffassung zu erweitern bzw. zu ersetzen, soweit jedenfalls, dass damit der gegen früher stark ausgeweitete Bereich wesentlicher Phänomene erfassbar wird. Es sei in diesem Zusammenhang nochmals erinnert an die moderne Vitaminforschung, an Heparin- und Dicumarinstoffentdeckung, Transfusionserfahrungen u.a.m. Auffallend ist nun, dass man vielfach davor zurückscheut, einer neuen Auffassung den Titel Theorie zu geben, anscheinend deshalb, weil der Ausdruck Hypothese als wissenschaftlicher empfunden wird.

Die Tendenz, Arbeitshypothesen zu bilden mit - zeitweise nur mehr sehr entfernter - Anlehnung an eine Theorie, besitzt unzweifelhaft zeitgeschichtliche Bedingtheit. Es besteht hier kein Anlass, darauf näher einzugehen. Doch sei betont, dass Arbeitshypothesen oft im Dienste bzw. in der Absicht kurzfristigen bzw. praktischen Erfolges stehen. Deshalb ist ihr häufigster natürlicher Ort der Bereich industrieller, wenn nicht kommerzieller, Forschung. Das liegt in der Natur der Sache und erlaubt an sich keineswegs, ihre grosse heuristische Fruchtbarkeit zu irgnorieren. Andererseits aber darf nicht übersehen werden, dass Gefahren erwachsen aus der modernen Tendenz zur uneingeschränkten Hochschätzung der "Arbeitshypothese". Es scheint notwendig, einmal auszusprechen, dass auch die Theorie ihren entscheidend wichtigen natürlichen Ort beansprucht und zum Wohle der Wissenschaft besitzen muss, namentlich in der Lehre, und dass darüberhinaus eine grosse Theorie von solch immenser Fruchtbarkeit sein kann, dass sie einer ganzen Forscher- und Ärztegeneration Gelegenheit gibt, davon zu zehren, selbst einer Generation, die fortlaufend gegen die Bedeutung der Theorie überhaupt Einwände erhebt.

Diese angedeuteten Verhältnisse gelten vielerorts, auch in der modernen medizinisch-wissenschaftlichen Literatur. Desungeachtet bleibt die jahrhundertealte Forderung bestehen, die vom wissenschaftlichen Autor S t a n d p u n k t v e r l a n g t, d.h. Reichtum an Arbeitshypothesen und überdies eine würdige Einstellung zu dem Versuch theoretischer Klärung.

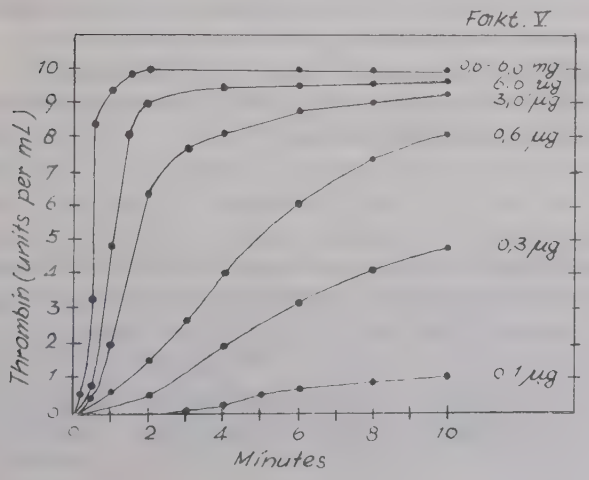
OWREN 1947

Wie schon oben unter der Kasuistik dargestellt, gelang OWREN die Auffindung der bewussten Parahämophilie 1943 mit Hilfe der Prothrombinzeit-Methode nach QUICK (1935). Aufgrund der Annahme eines exakten Zeitbegriffes steht die Geschwindigkeit der im QUICK-Versuch erfolgten Gerinnung in direkter quantitativer Beziehung zum vorhandenen Prothrombin - gemäss dem Urheber.

OWREN nun hegte die Vermutung, dass die QUICK-Methode falsch interpretiert wird, wenn man annimmt - also mit QUICK -, sie mache eine direkte Aussage über die vorhandene Prothrombinmenge. OWREN stellte in vitro Versuche an hinsichtlich der Zumischungswirkung gesunder Plasmen - sowohl vor als auch nach Absorption des Prothrombin - auf Patientenplasma. Vergleichen wir nochmals obige Graphik (s. S. 10), so fällt dabei besonders eine deutliche Artspezifität des accelerierenden Effektes auf. - OWREN aber schreibt in der Lancetarbeit 17): "Estimation of prothrombin by QUICK's method failed, therefore, since the coagulation-time varied independently of the prothrombin-concentration and depended on one or more additional factors in the prothrombin-free plasmas".

Dass und wie OWREN zur Postulierung eines neuen fünften Gerinnungsfaktors - Faktor V - kommt, seine Isolierung vorantreibt und einen Versuch therapeutischer Nutzbarmachung mitteilt, wurde oben schon dargestellt. Hier interessiert uns, dass der Autor die Wirksamkeit seines isolierten accelerierenden Prinzips auch durch direkte physiologisch-experimentelle Untersuchung im System isolierter Gerinnungsfaktoren aufzuweisen versucht, anhand der von ihm variierten QUICK-Methode. Die OWREN'sche Variation besteht in Zusatz von Rinderplasma bzw. davon abgeleitetem Substrat.

Wir entnehmen nochmals aus der Lancet-Veröffentlichung:



FIGUR 2) Speed of thrombin formation by optimal concentration of thrombokinase and calcium and various amounts of faktor V: prothrombin, 10 prothrombin units per ccm of mixture; thrombokinase, humain brain (treated with acetone) in optimal concentration; calcium, 2,5 mM.; temperature 37° C; pH 7,3.

Ein genaueres Bild der Position seines Faktor V innerhalb der dahingehend erweiterten Auffassung vom physiologischen Gerinnungsmechanismus entwirft OWREN in seiner Monographie 21):

1 a) Prothr. (?, sic OWREN) + F. V $\xrightarrow{\text{Thrombokinase + Ca}}$ = Faktor VI.
(Die Rolle des Prothrombin bei dieser ersten Stufe bleibt nach OWREN unklar. Hier muss angemerkt werden, dass OWREN die autokatalytische, d.h. selbsttätig sich beschleunigende, Thrombinbildung auch schon in diese Vorstufe - F. VI-Bildung -vorverlegt sehen will, und zwar nach der Gleichung:

1 b) Prothr. (?, sic OWREN) + F. V $\xrightarrow{\text{Faktor VI + Ca}}$ = Faktor VI.
(Diese beiden Vorgänge 1a) und 1b) verlaufen gleichzeitig und konsekutiv.)

2) Prothrombin $\xrightarrow{\text{Faktor VI + Ca}}$ = Thrombin.

Diese Darstellung wird vom Autor ausdrücklich als Arbeitshypothese aufgefasst: "... theoretical considerations are .... important only for supplying a working hypothesis and guiding lines for further research". Andererseits bekennt OWREN eine geheime und starke Bemühung um echte neue Theorie: "When this work I have ventured to advance a new theory, I have done so with the conviction that a new theory is required in order to explain the facts which my experiments have revealed". Bezüglich dieser Absicht musste der Autor sich aber beschränken zugunsten einer Arbeitshypothese: "Experience has shown that a theory which conflicts with the classical doctrine (Enzym-Theorie, d. Verf.) has little chance of surviving. It is satisfactory, therefore, to note that the new views by no means involve such a conflict. The new discoveries and experimental observations submitted in the present study represent only new "facts" (sic OWREN), which fall naturally into the classical framework as a contribution to the development of the theory in the direction of greater completeness".

OWREN 1949

In dieses Jahr fällt eine Arbeit OWRENs - zusammen mit BJERKELUND 34) - mit dem Titel: "A new, previously unknown clotting factor". Die Autoren leisten einen weiteren Beitrag zur Exploration des physiologischen Gerinnungsmechanismus. Wir zitieren: "It was previously (d.i. 1947, d. Verf.) assumed that Factor VI together with Ca converts prothrombin to thrombin. It has now been shown by experimental investigations that this is not the case". Mischung der - isolierten -

Gerinnungssubstanzen Prothrombin, Faktor VI (vom Rind!), Calcium und Thrombokinase ergab, wie die Autoren mitteilen, nur eine langsame und unvollständige Thrombinbildung. OWREN: "If, in addition, a small amount of normal plasma is added, the thrombin-formation proceeds rapidly". Dieses Phänomen ist für OWREN der Grund zu einer mit dieser Veröffentlichung avisierten neuen Arbeitshypothese über - a new, previously unknown clotting factor. OWREN selbst: "This substance (therefore) represents a new clotting factor. It is a component of the activating complex which converts prothrombin to thrombin". Es heisst weiter, Präparation, Reinigung und Feststellung der Eiweissnatur seien gelungen. Nähere Angaben dazu werden noch nicht mitgeteilt. Jedenfalls sei "the new factor" im F.V-Präparat (aus Rinderplasma !) vorhanden.

OWREN 1951

Aus diesem Jahre liegen uns zwei weitere Veröffentlichungen des Autors vor. Eine davon 35) ist die direkte Fortsetzung der zuvor angeführten von 1949; mit dem Titel; "Proconvertin, the new clotting factor". Proconvertin scheint ebenfalls - wie F.V/F.VI - als Ferment aufgefasst zu werden; demnach wäre es das Proferment, genauer gesagt, für ein Convertin. In dieser Arbeit ersetzt OWREN übrigens die von ihm früher gebrauchten Termini F.V/F.VI durch die Namen Proaccelerin bzw. Accelerin.

Wir zitieren: "Proconvertin is absorbed together with prothrombin, while proaccelerin is not removed". An anderer Stelle heisst es: "... dicumarol decreasing both prothrombin and proconvertin". Durch die hier ersichtliche Anlehnung des Proconvertin an Prothrombin scheint eine mehr substantiale oder passivische Natur angedeutet zu werden, in diametralem Gegensatz zu den Accelerinen mit einer mehr fermentativen oder aktiven Natur - vergleichsweise sei erinnert an das Bild Substrat und Ferment.

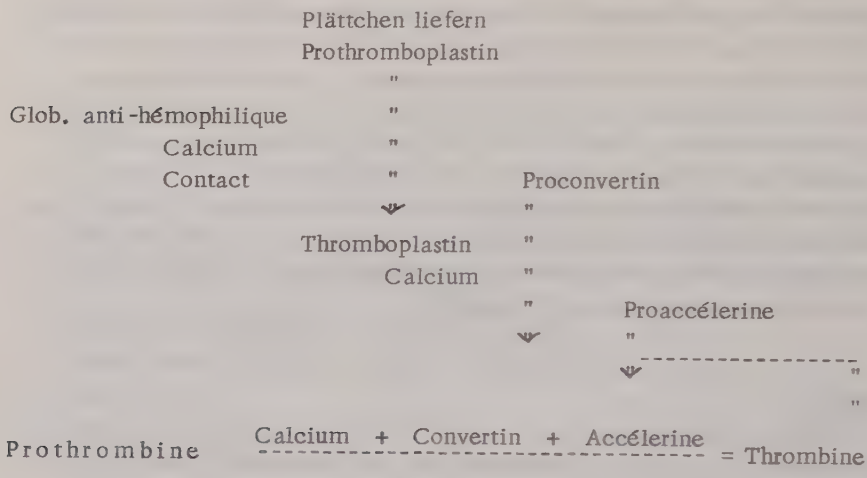
Umfassender ist jene andere, zweite uns vorliegende Publikation von 1951 36). Ihr Titel lautet: "Le complex acitivateur de la prothrombine et son intérêt clinique" (Paris, Revue d' hématologie). Es heisst: "Nous connaissons maintenant la plupart des propriétés de la proaccélerine et de l' accélerine, en particulier.." - "Nous possédons au moins une méthode absolûment sûre d' identification, qui consiste à étudier leur effet spécifique sur le défaut de coagulation de la parahémophilie ..." - "Quel est l' activateur de la proconvertine? C' est la thromboplastine; et le calcium est indispensable à l' action de la thromboplastine".

Ein neues Gerinnungsschema wird offeriert:

Proconvertin $\xrightarrow{\text{Thromboplastin + Ca}}$ = Convertin (s. 1 a) S. 17)

Prothrombin $\xrightarrow{\text{Convertin + Accelerin + Ca}}$ = Thrombin (s. 2) S. 17)

Im einzelnen soll sich etwa folgendes abspielen:



Dieser Arbeit OWRENs ist folgende kurze Mitteilung angeschlossen; unter Erratum heisst es: "Des exposés ultérieurs concernant la formation de la thrombine, à l'aide de facteurs purifiés, ont montré que le facteur du sérum normal que nous avons appelé prothrombine est en réalité la proconvertine (et non le précurseur de la thrombine)...".
OWREN arbeitete bei seinen Zumischungen mit Substanzen verschiedener Herkunft; so auch mit einer Serumsubstanz, da er, gemäss KOLLER 1951 37) glaubte: "... that ... normally the prothrombin content in serum remains high for days and weeks (after coagulation)...". Die Annahme, in der bewussten Serumsubstanz Prothrombin vor sich zu haben, stellte sich jedoch als falsch heraus.

Weitere Einzelheiten bieten Arbeiten KOLLERs und seiner Kollegengruppe - von 1951 37) und von 1952 38):

Diese Arbeiten KOLLERs beinhalten die Postulierung des neuen Gerinnungsfaktors mit dem vorläufigen Namen F. VII. Es heisst 1952: "Die Entdeckung des Faktor VII wurde erst möglich, als man anfing, die Gerinnungsfaktoren nicht nur vor der Gerinnung im Plasma, sondern auch nach derselben im Serum zu bestimmen".

Methodisch fusst KOLLER auf der von OWREN in der Monographie angegebenen Einstufenmethode. KOLLER schreibt 1951: "The main difference between QUICK's and OWREN's one-stage method lies in the addition of SEITZ-filtered ox-plasma". KOLLER 1952: "Die Konstanz von Faktor V und Fibrinogen wird durch Zusatz von Ochsenplasma, dessen Prothrombin und Faktor VII an $Ca_3(PO_4)_2$ adsorbiert wurde, garantiert". KOLLER argumentiert 1951 zugunsten des Faktor VII folgendermassen: Zunächst - "It is of particular interest that

addition of SEITZ-filtered human plasma does not give the high prothrombin values in serum". Er schliesst daraus: "Ox-plasma... must therefore contain a factor which ... gives high "prothrombin" (sic KOLLER) values ...".

Wir zitieren schliesslich aus einem der KOLLERschen Arbeit von 1951 beigefügten Addendum: "Prof. P. A. OWREN, to whom we sent our manuscript, has kindly supplied the following information : He (OWREN!) admits that in old serum ist not prothrombin. ... the clotting promoting factor present (there) is ... a new ... factor which he now designates as - proconvertin". Das KOLLERsche Addendum schliesst: "...OWREN was the first to suggest the existence of another clotting factor besides his factor V ... In 1947 39) he designated this (at that time not clearly defined) factor as co-factor V".

QUICK 1943

QUICK, Biochemiker in Milwaukee, verweist in einer Arbeit von 1947 40) zunächst auf eine frühere Veröffentlichung aus dem Jahre 1943 41), die uns unbekannt ist. Darin muss QUICK einen Angriff geführt haben gegen die Auffassung des Prothrombins als eines einheitlichen Körpers ("unitary principle"). Dass die experimentelle Fundierung vornehmlich in Alterungsbeobachtungen an gelagertem Plasma bestanden haben muss, ergibt sich aus QUICKs Äusserung 40): "It was shown that the diminution of prothrombin activity in stored plasma was due to the disappearance of a labile factor (...This factor was designated as Component A of prothrombin...).

... (Component A) ... was not absorbable by $Al(OH)_3$ (wie das übrige Prothrombin! d. Verf.), nor was it diminished in dicumarol poisoning (wie das übrige Prothrombin! d. Verf.)."

"The principle, which was diminished .. and was absorbed ... was named Component B and ... considered the body of the prothrombin-complex".

QUICK arbeitete damals mit der Hypothese, "... that the two components were linked through calcium".

QUICK 1947

QUICK schreibt jetzt - 1947 - diesbezüglich: "The hypothesis ... failed to be substantiated ...". Ergebnisse von 1946 27) - so sagt QUICK weiterhin dazu - veranlassten ihn diese Arbeitshypothese über ein ins Prothrombin selbst eingebautes Calcium wieder fallen zu lassen.

Der Autor ist inzwischen von OWRENs Lancetarbeit über Parahämophilie unterrichtet. Er glaubt, eine Identität zwischen seinem obengenannten Labil-Faktor Component A von 1943 und dem OWRENschen Faktor V

behaupten zu dürfen: "... OWRENs discovery of a patient with a markedly prolonged prothrombintime, which could be corrected ... by the labile factor ... Component A (...which OWREN calls factor V)".

QUICK findet besonders hohen Gehalt an Labil-Faktor Komponente A in Hundeblut.

Bezüglich normalen Menschenplasmas sagt er: "... fresh plasma ... contains an excess ...". Gemeint ist hiermit ein Überschuss im Verhältnis zu der bei normaler Gerinnselbildung benötigten Menge.

Hinsichtlich seines Falles B. B. - vgl. Familie II S. 13 - stellt der Autor fest: "B. B. plasma must contain the normal amount of the labile factor". Weiterhin - anscheinend als neue Arbeitshypothese -: "The simplest explanation for ... results is that B. B. lacks a factor which is neither Component B (eigentliches Prothrombin, d. Verf.) nor the labile factor ... but a distinct principle which is essential for the prothrombin activity". Die 1943 von QUICK gewählte Bezeichnung Component A für den im alternden Plasma auffallend schnell verschwindenden labilen Faktor möchte er jetzt für dieses "distinct principle" in Anwendung gebracht wissen: "... this new principle be named Component A, instae l of employing this designation for the labile factor ..." "The new component (A!) is absorbed by calcium triphosphate ... as ... Component B (anscheinend gleicher Begriff wie 1943) ..."

"... B. B. is deficient in Component A (genauer: new Component A!) ...", d. h. der Fall wäre nicht identisch mit OWRENs Parahämophiliefall.

QUICK bringt noch einige Beobachtungen von 1938. Damals studierte er verschiedene Typen verzögert gerinnender Plasmen, die er als Vitamin-K-Mangelzustände auffasste: 1. Plasma eines drei Tage alten Säuglings mit Prothrombinzeit 45,0'' - 2. Plasma eines Ikteruspatienten, der später prompt auf Vitamin-K-Gabe reagierte, mit Prothrombinzeit 48.0'' . Beide Zeiten wurden in vitro restauriert durch Zumischung im Verhältnis 1·1 von normalem Menschenplasma, Fall 1 auf 12,0, Fall 2 auf 12.5'' "It seems justifiable to comment ... that the observations on both ... appear not to be due to Component B deficiency..." - "... ... it seems fairly certain that avitaminotic K-plasma does not lack the labile factor. One can therefore tentatively postulate that vitamin K is essential for the synthesis of Component A (new Component A!).

QUICK schliesst seine Arbeit ab: "Normally ... Component B, the conventional prothrombin of the classical theory, ... determines (vgl. OWRENs Lancetarbeit) the prothrombintime ... The ... Component A is present in slight excess..."

QUICK: "The labile factor (Nr. 3!) is still an enigma". Es sei erinnert an die Identität mit OWRENs Faktor V.

"It may well be that it is a non-specific substance present in plasma to maintain a proper oxidation-reduction potential ... vit. K ... itself has a fixed oxidation-reduction potential..." QUICK versucht, eine Brücke zu schlagen zwischen Component A und Labilfaktor: "In previous studies it was shown that the latter factor (Labilfaktor) is slowly destroyed by oxidation". Noch deutlicher an anderer Stelle: "... one is tempted to postulate that the activity of Component A is dependent on the labile factor". Die Analogie zu OWREN: Parahämophilie - Faktor V - Faktor VI - ist erkennbar. QUICK formuliert: Prothrombin (A und B) + Labilfaktor + Thromboplastin + Calcium = Thrombin. "The prothrombintime ... normally measures Component B, but a prolongation may be due to either Component B or A deficiency". Der in der Formel ebenfalls enthaltene Labilfaktor wird nicht erwähnt. Der Autor: "No attempt will be made to postulate how these various factors interact to form thrombin". Lediglich QUICKs Neigung zur Auffassung des Thrombinbildungsvorgangs als einer stöchiometrischen Reaktion - hingewiesen wird auf MERTZ, SEEGERS u. SMITH 1939 42) - ist ersichtlich; auf eigene Beobachtungen QUICKs an hämophilem Blut wird aufmerksam gemacht 43). Diese Position des Autors in der Nähe der grossen kolloidchemischen oder additiven Gerinnungstheorie veranlasst QUICK zur Warnung - indirekt an OWREN -: "... terms such as prothrombin accelerator [x] ..." zu gebrauchen, denn - "If the formation of thrombin is a stoechiometric reaction, it follows that its speed is governed by the law of mass action". QUICK nochmals wörtlich: "There is no evidence that any of these agents are enzymes". In diametralem Gegensatz zu OWREN stellt sich unser Autor also ganz ausserhalb der - von uns oben als klassisch vorgestellten - Fermenttheorie, denn die zitierte Äusserung bezieht sich auf alle Gerinnungsfaktoren. Den Geltungswert seiner Einstufenmethode überhaupt hält QUICK - auch nach Auftauchen der neuen Phänomene: Prothrombinzeitverkürzungen nach Zumischungen - nach wie vor für gegeben.

Die schon oben erwähnte, 1947 25) kurz nach der OWRENschen Arbeit 17) ebenfalls in London erschienene Publikation QUICKs. zusammen mit CORNELL, betrifft mehr die klinische Seite des Problemkomplexes. Hier heisst es gelegentlich ganz allgemein: "... the coagulation mechanism of the blood is not indispensible for life..." Wir zitieren diese Äusserung, weil die theoretische Position des Autors bei spezielleren Fragen nur ungemein schwer ersichtlich gemacht werden kann.

[x] QUICK gibt in einer Arbeit von 1949 44) an, dass die Australier FANTL und NANCE 1946 45) den Begriff "Accelerator" einführten.

Um QUICK jetzt im einzelnen zu verstehen, müssen wir uns bemühen, alles bisherige - zumindest quoad Nomenklatur - ausser acht zu lassen. Der Labilfaktor, der oben hinsichtlich konkreter Eigenschaften von QUICK ignoriert wurde, wird jetzt erwähnt. Es heisst, dass er im Gegensatz zum eigentlichen Prothrombin - Component B - nicht vollständig durch $Al(OH)_3$ absorbiert wird. Es wird im weiteren Text erst klar, wer eigentlich mit diesem Ausdruck Labilfaktor gemeint ist: "It would probably be best to use temporary the noncommittal term of "labile factor" instead of "Component A" ...". QUICK erfasst zwei durchaus verschiedene Phänomene mit dem gleichen Namen Labilfraktor! Wir setzen das eben begonnene Zitat fort: "... Relatively little is known about the nature or function of this labile factor. Its activity slowly disappears ..."
QUICK: "Native plasma loses activity much slower than does decalcified plasma which suggests that Ca is somewhat related to the stability of this factor". Wir verweisen hierzu auf QUICKs Standpunkt von 1943.

QUICK teilt mit, dass Kaninchenplasma - ähnlich dem oben schon erwähnten Hundeplasma (vgl. auch OWREN) - stärkere Restaurierungsfähigkeit besitzt als Menschenplasma bei Zumischung zu gerinnungsverzögerten Plasmen. Wir stossen nun nochmals auf die Tatsache, dass QUICK den Begriff Labilfaktor auf zwei durchaus verschiedene Phänomene anwendet, und zwar auf 1. Mangelpatient, 2. Altplasma: "... (patient) plasma added to stored plasma (Normalplasma!) completely restores ... - it must be concluded that it (Patientenplasma!) does not lack the labile factor (also Alterungslabilfaktor!)". Hiermit zeigt sich die QUICKsche Tendenz, den Begriff Labilfaktor aufzufassen als ein ganz allgemeines und auf jedes verzögert gerinnende Plasma (!) zuschneidbares Mangelprinzip.
Den Mangelfaktor bei seinem nichthämophilen Bluterfall - Fam. II - erwähnt QUICK kurz darauf als "... the new constituent (which is low in the blood of subjects B.B. and T.B.)". QUICK bemerkt in Fussnote, dass OWRENs Monographie 21) ihm nun ebenfalls vorliege. Anderenorts erwähnt der Autor: "... the missing agent, which OWREN designates the "new factor V", is probably identical with the factor discovered by me", im Gegensatz zur Auffassung von 1947, s. oben S. 22. Ein anderesmal QUICK: "Perhaps the labile factor is a nonspecific substance of the plasma required for the activity of either Component B or the new factor". Hier müssen wir erinnern an QUICKs Hypothese über die entscheidende Rolle eines Faktors bei Aufrechterhaltung des Oxydations - Reduktions - Potentials im Plasma. Hier heisst er "Labilfaktor". Da aber mit "the new factor" der Labilfaktor des Patientenblutes gemeint ist, muss es sich hierbei um den Alterungsla-

bilfaktor handeln; QUICK greift also jetzt wieder nach dem Alterungslabilfaktor, um ihn im Patientenblut oder auch Normalblut auf jeden Fall einzuführen - vorerst als allgemeines, sozusagen auf jedes verzögert gerinnende und damit auch jedes normale Plasma (negativ bzw. positiv) zuschneidbares Mangelprinzip.
QUICK: "It is likely that a full evaluation of the ... factors . . may influence as profoundly the whole concept of coagulation as did vitamin K". "... the ... task is ... to fit them into the generally accepted scheme of coagulation" Hier fällt auf, dass - analog OWREN - durchaus viel theoretischer Ehrgeiz vorliegt.

QUICK 1948

Wir wenden uns einer weiteren Arbeit zu von QUICK gemeinsam mit STEFANINI - 1948 46). Sie betrifft die gleiche Materie. QUICK gebraucht den Ausdruck Labilfaktor jetzt laufend - im Zusammenhang mit Pseudohypoprothrombinämie-Patienten. In der Arbeit wird der Versuch unternommen, den Aktionsmodus des fraglichen Mangelfaktors aufzuhellen; QUICK stützt sich dabei auf - Stored plasma (!). Die Hypothese der physiologischen Identität der beiden verschiedenen Phänomene: Mangelpatient und Alterung wird dabei wie schon öfter, stillschweigend vorausgesetzt. QUICK - im Gegensatz zu OWREN (vgl. Monographie) - : "No attempt was made to isolate the labile factor since it was not considered essential for the objective of the present study".
Durch Calcium-Absorption von Normalplasma wird nach QUICK jetzt, wie auch schon früher 1947 (vgl. S. 22) Component A und B entfernt, dagegen "the concentration of the labile factor ... only minimally affected ..." Zitat: "... fresh rabbit blood contains fifty times and dog blood ten times as much labile factor as human blood ..."
QUICK hält seinen Faktor jetzt - ähnlich wie OWREN den Faktor V bzw. VI - für "... a key substance in the formation of thrombin". QUICK plädiert für Aufteilung des derzeitigen Gerinnungsschemas und der beteiligten Faktoren in zwei Gruppen, enthaltend: "... first, the factors that constitute the prothrombin complex, second, thromboplastin and substances related to its activation". Zum Thromboplastinkomplex vgl. die Arbeiten von MANN und Kollegengruppe 47) 48) 49). QUICK will anscheinend das accelerierende Moment bei der Thrombinbildung aus dem - ihn in erster Linie interessierenden - Prothrombinkomplex heraushalten. Dies ist nötig, wenn hier die stöchiometrische Auffassung gehalten werden soll. Genanntes Moment fiele dann gewissermassen mehr der oben gemeinten Thromboplastinfaktorengruppe zur Last.

QUICK 1949

Eine weitere uns vorliegende Arbeit des Autors hat den Titel "The concentration of Component A in blood, its assay and relation to the labile factor" 50), wieder gemeinsam mit STEFANINI. QUICK hat erneut arbeitshypothetischen Stellungswechsel vollzogen. Statt des bisherigen Component B ist jetzt Component A zum Prothrombin der klassischen Auffassung geworden. Der Mangelfaktor des Patienten heisst nun Component B, aber "... Component B is difficult to define".

Nach in der Arbeit angegebenen Zumischungsversuchen mit Hühner- bzw. Kükenplasma stellt der Autor bezüglich des beobachteten Restaurierungseffektes fest: "... it is clear that the concentration of Component A (eigentliches Prothrombin!) is not the determinant of the prothrombintime. The labile factor likewise is not the deciding factor".

Eine Äusserung über die Mangelsituation im Patientenplasma: "It is clear that ... (patient) ... lack Component A (eigentliches Prothrombin!)". Ein gewaltiger Wechsel in der Auffassung!

Über Alterung sagt der Autor: "... rabbit plasma may show no loss ... for a week or longer because the labile factor is in great excess" (Hier dürften Zumischungsexperimente - wie z.B. unten S. 76, 2. Experiment, zugrunde liegen). "Component A (eigentliches Prothrombin!) may be decreased 50 per cent, .. before the prothrombintime is prolonged". Anders bei Menschenplasma, das schon nach 24 Stunden einen Verlust an Prothrombinaktivität zeigt, dem ein Schwund an Labilfaktor zugrunde liege: dieser sei hier von vornherein in verhältnismässig geringer Konzentration vorhanden.

QUICK: "In this study evidence was offered to show that tricalciumphosphate removes only Component A (eigentliches Prothrombin!) from oxalatplasma.." Zitat: "... dog plasma contains five times as much prothrombin as human plasma ..." Im gleichen Satz heisst es weiter: "This ... casts serious doubt on the hypothesis that the difference between the prothrombin times of dog and human plasma is due to variations in conversion factors".

Von Component A (eigentliches Prothrombin!) behauptet QUICK jetzt, es sei zwar vitamin-K-empfindlich, jedoch: "... the hypoprothrombinemia caused by dicumarol is not identical with that brought about by vitamin K deficiency". QUICK will wohl damit ausdrücken, dass er Component A als zusammengesetztes und nichtunitäres Prinzip auffasst. So sagt er später, Component-A-Lösung sei in der Lage, Dicumarol-Plasma zu restaurieren.

Eine weitere Äusserung: "The basic defect in dicumarol poisoning is lack of Component A (eigentliches Prothrombin!), the same as in avitaminosis K".

Component B wird von QUICK in der jetzigen Arbeit nur anfänglich einmal kurz erwähnt: "Component B is difficult to define".

Jedenfalls hat der neupostulierte unitare Begriff Component A (eigentliches Prothrombin!) gewissermassen einen Januskopf, jeweils verschieden - einmal vonseiten "Dicumarol poisoning" - zum anderen vonseiten "Vitamin K deficiency".

QUICK sagt dann unter Summary - und erinnert damit wohl daran, dass auch Component B noch als geheime Potenz weiter wirkt: "... Component A ... is apparently not the specific determinant of the prothrombin time even in the presence of an excess of the labile factor". Nochmals QUICK in dieser Arbeit: "The true determinant of the relatively fixed prothrombin time of 12 sec. in normal human plasma still remains unexplained".
Die nächste Arbeit des Autors, die uns vorliegt, hat den Titel: "The state of component A (Prothrombin, sic QUICK) in human blood; evidence that it is partly free and partly in an inactive or precursor form". Unter Mitarbeit von STEFANINI 1949 44). Die Aufsprengung des Januskopfes Component A ist anscheinend damit vollzogen.
QUICK postuliert aufgrund von Zumischungsexperimenten: "... that component A (eigentliches Prothrombin) exists in a free form which is responsible for the prothrombin time of fresh plasma, and in an inactive state which becomes activated by storage".
QUICK ist ganz auf Component A retiriert. Der früher als eigene Substanz proklamierte Labilfaktor im Altplasma ist jetzt als "inactive state of prothrombin" (sive of component A!) untergebracht: "... activation requires a rough surface such as glass, but neither calcium nor thrombin are essential". Diese Aktivierungsrolle war schon BORDET 1914 51) bzw. 1919 52) bekannt. Er sprach seinerzeit von Proserozym und Serozym.

QUICK benutzt jetzt folgende Begriffe:

1) "inactive component A" sive "total prothrombin".

2) "active component A" sive "free prothrombin" - hervorgegangen aus dem Prothrombin der klassischen Theorie bzw. Literatur.

3) "Labilfaktor" - hervorgegangen aus dem Patientenblut-Phänomen nach OWREN sowie andererseits durch QUICK entwickelt, wie wir in obigem festzuhalten und aufzuweisen versuchten.

Dann QUICK zur pathologischen Physiologie der gemeinten Bluterfälle: "There are three known types of congenital hypoprothrombinemia ... - ... in ... two ... component A is diminished. In the ... type according to OWREN ... the labile factor (Faktor V - sic QUICK) ... diminished ..."
QUICK nennt also OWRENs Fall in seinem Schema den Typ I. Zu seinen bei-

den Typen sagt er: "In type II (Familie II) there is a definite lack of both free and total component A; whereas in type III the free is diminished but the total may be practically the same as that of normal plasma". Die Grundlage dieser Anordnung ist das - positive - restaurierende Zumischungsexperiment. Mischung 1:1 der beiden Plasmentypen: "... the resulting mixture has a prothrombin time which is nearly (!) that of normal plasma". Typ III ist der uns noch erinnerliche Fall (Familie I, von konstanter, mit 1b etwas verlangerter Prothrombinzeit, anfangs von QUICK als Prothrombinmangel aufgefasst und als Fall à la RHOADS und FITZ-HUGHS verstanden. Dieser Fall war klinisch und blutungsmässig unauffällig.

QUICK: "Apparently there is in plasma a regulating mechanism which determines the ratio of free to total component A".
Zitat: "In rabbits and dogs nearly all of component A is in the free state, according to our preliminary studies".

"Undoubtable the thrombogene of NOLF 53) is identical with the labile factor". Andererseits scheint QUICK jetzt von der Identität seines Labilfaktors mit OWRENs Faktor V überzeugt zu sein.

Eine letzte Arbeit des Autors, gemeinsam mit FAVRE-GILLY von 1949/54, hat den Titel: "The prothrombin consumption test: its clinical and theoretical implications".
Wir müssen an oben Gesagtes-über Freihalten eines Platzes für Component B im Gerinnungsschema - erinnern, wenn wir jetzt lesen: "It is probable that component B is concerned with the conversion of the prothrombin precursor to the active state". Das ist eine führende Position - vergleichbar etwa der Rolle des Spurenthrombin bei SEEGERS bzw. bei ALEXANDER und Kollegengruppe 55).

QUICK: "... component B is least clearly defined". - Wir erfahren jetzt darüber: "Its existence is postulated to explain the type of hypoprothrombinemia ... in which no deficiency in the labile factor nor component A occurs". Ein derartiger Fall ist bisher anscheinend nicht beschrieben.

QUICK 1950

Gelegentlich einer persönlichen Mitteilung (Schriftwechsel) an MARX [x] äussert QUICK in diesem Jahre: "I differ (from BORDET proserozym, serozym) only in that both forms exist together. In the normal 1/3 is free".

SEEGERS 1950

Mit diesem neuen Autor wollen wir noch den Vertreter einer Zweistufenmethode vorstellen. SEEGERS, Chemiker in Detroit, bezeigt in einer Arbeit von 1950 22) eine hohe Auffassung von der Bedeutsamkeit des Chemismus der Blutgerinnung: "It will be indicated that this (clotting) mechanism has broad implications in the field of medicine, that it is not confined to the problem of bleeding or the problem of thrombosis, but also to other biological phenomena". (SEEGERS denkt hier speziell wohl an gewisse von ihm mitgeteilte Eklampsie - bzw. Hämolyse-Beobachtungen).

SEEGERS: "... thrombin acts upon fibrinogen and changes it from its native state to the insoluble fibrin. This is believed to be an enzyme reaction and is now being studied extensively by physical chemists who now are in possession of purified reagents and it may be assumed that the details which they will discover will remove much of the mystery about this reaction". Die Arbeit entstammt einem Vertrag, den SEEGERS vor der Medizinischen Akademie Cincinnati hielt.

SEEGERS: "It has been possible to obtain prothrombin in essentially purified form. A study of the isolated material supports the view that we may regard prothrombin as a single substance" (vgl. QUICK!). Die absolute Mengenangabe nach SEEGERS für Prothrombin : 20 mg% in Plasma. Seine Vorstellung über das Wie der Thrombinentstehung:

"... a breaking up of prothrombin into smaller size molecules". SEEGERS nimmt dann Bezug auf die Neuerungstendenz seit OWREN u.a.: "Ca and

x) Das enzymatologische Fundament von MARX wird deutlich u.a. in einer Arbeit von 1950 29). Gelegentlich heisst es hier: "... (aufgrund meiner Studien zur Thrombinogenese im Plasma) ... sehe ich derzeitig keinen genügenden Anlass, von einem Prothrombinkomplex (vgl. QUICK) zu sprechen ..." MARX glaubt, es sei besser, "... wie bisher einerseits vom Prothrombin zu reden und andererseits vom Komplex der Katalysatoren der Prothrombinumwandlung bzw. vom Acceleratorpotential". MARX vermutet, dass sich das Proserozym gemäss BORDET mit Prothrombin ohne Acceleratorkomplex und das BORDETsche Serozym mit Prothrombin inclusive Acceleratorkomplex identifizieren lassen werde.

thromboplastin alone are not sufficient to activate prothrombin rapidly. Another substance found in the plasma of normal individuals is essential. This substance is a water soluble protein which can be distinguished from prothrombin on the basis of solubility, its absorption properties, etc." - So teilt MARX 1950 29) einen SEEGERschen Befund mit von 1947 56), wonach $BaSO_4$ bzw. $BaCO_3$ - bei vollständiger Prothrombinabsorption - nur 10% Accelerator-SEEGERS entfernen. - SEEGERS: "We refer to the substance by the term accelerator-globulin.., because it acts as an accelerator on the interaction of prothrombin, thromboplastin and Ca".

Zitat: "Dr. OWREN in Norway was the first to discover a bleeding tendency caused by the lack of this factor". Hier ist ersichtlich eine Identifizierung (analog QUICK) von Faktor V nach OWREN und Acceleratorglobulin nach SEEGERS.

Zur Kasuistik sagt SEEGERS im April 1950: "I was recently given access to a case report which probably represents the second case of extreme deficiency". (Vgl. Fall nach BRENNAN u. MONTO, S. 12) "(The boy's blood was analyzed by the usual one-stage prothrombin procedure. This showed variations from day to day and in certain instances the prothrombin time (undiluted) was in the neighbourhood of 60''." - "This then would seem to indicate that prothrombin concentration was below 10% of normal". SEEGERS fährt aber fort - und zeigt damit eine von QUICK abweichende Interpretation des Methoden-Resultats - : "By research procedures it was possible for us to show that the prothrombin concentration was essentially normal. Quantitative analysis for accelerator-globulin showed it to be in the neighbourhood of 5% of normal". Aggravierend schliesst SEEGERS diesen Gedankengang ab: "This thus confirms the work of OWREN in Norway". Noch wesentlicher für die Argumentation des Autors dürfte sein: "It shows that the deficiency of this new factor may cause a hemorrhagic diathesis".

Übereinstimmung zwischen SEEGERS und OWREN liegt in der Ablehnung der QUICKschen Prothrombinzeit-Interpretation (Einstufenmethode); bei SEEGERS scheint sie noch eine Nuance schärfer zu sein.

SEEGERS macht desweiteren mit Accelerator-Globulin näher bekannt. U. a. heisst es: "It is of considerable interest that the concentration of accelerator-globulin is relatively low in man. The following progression, beginning with the lowest, was found: turtle, chicken, man, guineapig, rat, cat, rabbit, cow, and dog". Accelerator-Globulin hat deshalb, gemäss SEEGERS, besondere physiologische Wichtigkeit durch diese im Menschenblut auffallend geringe Normalkonzentration: "... one might regard fluctuations in accelerator-globulin concentration of greatest importance because ... our supply is low". Wir erfahren weiter:

durch Dicumarol werde Accelerator-Globulin weniger beeinflusst - "... slight drop ... when the drug is first given".
Weiterhin: "Methylxanthine" und "Aminophylline" bewirkten im Tierversuch - Hund - einen Anstieg des Accelerator-Globulin-Spiegels bis auf das Doppelte des Anfangswertes. Bei Plasmalagerung erweist sich Accelerator-Globulin im Gegensatz zu Prothrombin als instabil. Es "... tends to decrease after several days ...", dies besonders bei Benutzung von Oxalat als gerinnungsverhütendem Blutzusatz. - Auch eine Plättchensubstanz verhalte sich so, weshalb die Art des Aufbewahrungsbehälters von Bedeutung sei. SEEGERS teilt für diesen "platelet accelerator" chemisch-physikalische Daten mit und sagt weiter dazu, er wirke als "a co-factor of thromboplastin".
Der Autor vermutet in den Plättchen (u. a.) noch weitere aktivierende Substanzen.
Es sei hier noch angemerkt, dass SEEGERS die Tendenz zeigt, ebenfalls für die Antithrombinwirkung des Plasmas mehrere (drei) Einzelelemente verantwortlich zu machen.
SEEGERS bringt ein Schema für die Aktion des Accelerator-Globulin bei der Gerinnung:

1. Prothr. + Thr. pl. $\xrightarrow[\text{Platel. accel.}]{Ca^{++}}$ Thrombin (wenig!)

2. Plasma Ac.-Glob. (inaktiv) $\xrightarrow{\text{Thrombin}}$ Ser. Ac.-Glob. (aktiv)

3. Prothr. + Thr. pl. $\xrightarrow[\text{Plat. acc. ; Ser. Ac.-Glob.}]{Ca^{++}}$ Thrombin (viel)

   Hier wirkt hauptsächlich das Serum Accel.-Glob.

4. Fibrinogen $\xrightarrow{\text{Thrombin}}$ Fibrin

Durch SCHULTZE - wie SEEGERS Verfechter einer Zweistufenmethode - erfahren wir in folgendem noch weiteres über Accelerator-Globulin-SEEGERS und damit zusammenhängende Vorstellungen des amerikanischen Autors. Gemäss einer Arbeit von 1949 57) betont SCHULTZE die Notwendigkeit, "... die Wirkung (i.e. von Antikoagulantien, Heparin, Dicumarol, Tromexan) mit einer Zweiphasenmethode zu kontrollieren, da sonst nicht gesagt werden kann, ob der Prothrombin- oder der Accelerator-Gehalt absinkt". Denn: "Im Anfangsstadium werden beide gleich betroffen, dann steigt jedoch der Accelerator-Gehalt an und kann das weitere Absinken des Prothrombingehalts verdecken".

Eine Publikation SCHULTZEs aus dem Jahre 1950 58) hat den Titel: "Neuere Erkenntnisse über das Prothrombin und das Accelerator-Globulin von SEEGERS". Ein Zitat über Accelerator-Globulin: "Seine Konzentration im Normalplasma ist ungefähr doppelt so hoch wie die des Prothrombins". Demnach etwa 40 mg% - vgl. oben.

"Die Wirkung des Thrombin (auf das Prothrombin ist völlig verschieden von der) auf das Accelerator-Globulin, das von grossen Thrombinmengen zerstört wird, während sehr kleine Thrombinkonzentrationen, die noch nicht gerinnungsauslösend wirken, es zu aktivieren vermögen".

Auf diesen Befunden baut SEEGERS eine neue Gerinnungstheorie auf ..."

SCHULTZE erwähnt, "... dass die von OWREN unabhängig von SEEGERS entdeckten neuen Gerinnungsfaktoren V und VI wahrscheinlich mit dem Plasma- bzw. Serum-Accelerator-Globulin (SEEGERS) identisch sind". Dagegen sei noch ungeklärt, ob diese Faktoren auch in näherer Beziehung zu den von QUICK beschriebenen "labilen Plasmamodifikationen" stehen.
Nach SCHULTZE wurde vorgeschlagen - von FAHEY, OLWIN u. WARE 1948 59) - zur Verhütung von Plasma-Accelerator- (bzw. Labilfaktor-) Aktivitätsverlusten die Exemplare einzufrieren, falls nicht sofort untersucht würde.

SCHULTZE bringt eine eigene Zweistufenmethode - Variation derjenigen von RIEBEN - zur Messung des Accelerator-Faktors. Andererseits glaubt er nach entsprechenden Versuchen, "... dass die Gerinnungszeiten nach QUICK vorwiegend vom Accelerator-Gehalt abhängen".

Im Jahre 1951 60) veröffentlicht SCHULTZE eine Übersicht mit dem Titel: "Über Blutgerinnung und Gerinnungsfaktoren". - Wir entnehmen: Es unterliegt kaum einem Zweifel, dass der OWRENsche Faktor V mit dem labilen Faktor von QUICK identisch ist". "Faktor VI ist ein proteolytisches Enzym mit Faktor V als entsprechendem Proenzym..."

SCHULTZE: "An der enzymatischen Entstehung von Thrombin besteht ... heute kaum noch ein Zweifel".

TEIL II

4. EINFÜHRUNG IN DIE METHODIK

Es ist ein grosses Verdienst von QUICK, dass er seine Methode zur Gewinnung einer in-vitro-Gerinnungszeit 7), die verschiedene Vorbilder hat, im wesentlichen unter einfachen, naturnahen Bedingungen beliess; die Zahl der Artifizialisierungsstufen ist möglichst gering gehalten. Blut wird - erstens - oxaliert, - zweitens - zentrifugiert, und die Reaktion auf anschliessend unter bestimmten Bedingungen erfolgenden Thrombokinase-Calciumzusatz wird gemessen als Zeitwert.

Gerinnungszeitmethode

Wir verwandten eine Variation bzw. Modifikation [X)] der bekannten QUICKschen Methode; die "Mikrobestimmung von Prothrombin nach MARX und BAYERLE 61) bzw. 62)".

Lösungen:

1. Calciumchloridlösung: 548 mg $CaCl_2$ crist. in 100 ccm H_2O.
2. Thrombokinaselösung: 200 mg einer gut wirksamen Thrombokinase [XX)] aus Menschenhirn werden in 5,0 ccm NaCl 0,9% aufgenommen und bei 50° C. 20 Min. extrahiert unter öfterem Aufwirbeln des Bodensatzes. Nach dieser Zeit lässt man den Bodensatz sich absetzen und verwendet die überstehende Flüssigkeit.
3. Citratlösung: Zur Ungerinnbarmachung des Blutes: 3,8% Na-Citrat neutr. Bei Verwendung von Oxalat nach QUICK 64) benutzt man eine 1,34 %ige Lösung und fügt sie zu im Verhältnis 1:10 (bei Citrat ist der Zusatz 1:5).
4. Plasma: 0,40 ccm Citrat- bzw. 0,20 ccm Oxalatlösung mit 1,60 ccm bzw. 1,80 ccm Blut. Das Citrat bzw. Oxalat befindet sich als Vorlage in der Spritze, das Blut wird zügig entnommen, und zwar bis zur 2,00 ccm Marke, dann wird 5' zentrifugiert bei mindestens etwa 2000 Umdrehungen in der Minute.
5. Na Cl - Lösung: 0,9 %

Apparatur:

Um die Temperaturkonstanz zu gewahrleisten, verwendet man einen weithalsigen Glaskolben von etwa 750 ccm Inhalt, der mit Wasser gefüllt ist. In seinem Hals werden die beiden Reagenzgläschen mit Hilfe eines zweifach gebohrten

X) In einer Arbeit 1944 63) wird gelegentlich erwähnt eine frühere Variation der QUICK-Methode von 1941 bzw. 1942 durch DYCKERHOFF und MARX.

XX) MARX schreibt 1950 29), dass immer stabile Aceton-Hirnthrombokinase benutzt wird.

Gummistopfens gehalten. Eine stärkere Lichtquelle an der Rückseite des Kolbens hält die einmal eingestellte Temperatur von 37°, welche durch ein in der dritten Bohrung des Gummistopfens befindliches Thermometer registriert werden kann, konstant.

Ausführung:

1,0 ccm Thrombokinaselösung und 1,0 ccm CaCl-Lösung werden bei 37° mindestens 2' vorgewärmt. In einem zweiten, etwa 4,0 ccm fassenden Reagenzröhrchen werden 0,1 ccm Citrat- bzw. Oxalatplasma vorgewärmt. Die Plasmamenge muss genauestens mit einer entsprechenden Mikropipette (z.B. Blutzuckerpipette) pipettiert werden. Hierauf werden 0,2 ccm des Thrombokinase-CaCl-Gemisches zum Plasma pipettiert bzw. geschüttet und dieser Zeitpunkt mit einer Stoppuhr genauestens registriert. Bei Verwendung einer geeigneten Thrombokinase und normalen Menschenplasmas erfolgt nach etwa 12'' der Gerinnungseintritt. Der Zeitpunkt der Gerinnung wird ebenfalls abgestoppt. Das Zeitintervall zwischen dem Zusammenmischen der obigen Lösungen und der Gerinnung, die, wie unten beschrieben, fast fehlerfrei visuell beobachtet werden kann, ist als Prothrombinzeit zu bezeichnen. Der Gerinnungspunkt muss in der Weise festgestellt werden, dass man ein mit einem Häkchen endigendes Drahtstück durch den Versuchsansatz in kurzen Intervallen bewegt, ohne das Flüssigkeitssystem zu "schlagen" und einen Schütteleffekt zu erzeugen. Beim Zeitpunkt der Gerinnung bleibt das Fibrinkoagulum am Häkchen hängen. (Das Drahtstück kann immer wieder verwendet werden, muss jedoch nach jeder Gerinnung peinlich gereinigt und kurz durch eine Flamme gezogen werden.)

Wir wollen in diesem Zusammenhang gleich feststellen, dass Oxalat- bzw. Citrat-Blut eine etwas verlängerte Prothrombinzeit ergibt im Vergleich zum jeweils entsprechenden Plasma - so z.B. Blut 16,0'', zugehöriges Plasma 13,5'' [x]. Eine Diskussion verschiedener diesem Phänomen zugrunde liegender Ursachen bringt MARX in einer Arbeit von 1948 65).

Es sei hier noch darauf hingewiesen, dass auch die Natur des Citrat- bzw. Oxalat-Zusatzes nicht ohne Einfluss auf die Prothrombinzeit zu sein scheint:

Normal-Menschenplasma - citriert = 13,9
Normal-Menschenplasma - oxaliert = 12,7

Im allgemeinen zeigte sich, dass, wie im Vorstehenden, Oxalatplasma dabei ein wenig schneller gerinnt. Gelegentlich aber machten wir die gegenteilige Beobachtung:

Normal-Menschenplasma - citriert = 14,2
Normal-Menschenplasma - oxaliert = 15,0

x) Wenn nicht anders gekennzeichnet, bedeutet fortab jede Zeitangabe einen Sekundenwert.

Wir sind trotzdem geneigt, eine kürzere Oxalatzeit als das Normale anzusehen und erklären uns die leichte - von der Natur des Zusatzes abhängige - Prothrombinzeitdifferenz beim gleichen Blutsubjekt als in erster Linie verursacht durch eine verschiedene quantitative Einführung wässrigen Mediums in das seröse Medium des Blutes bzw. Plasmas. Wir bemühten uns, bei Vergleichsanordnungen die betreffenden Blutsubjekte entweder in Citrat- oder Oxalatlösung aufzufangen.

Absorption

Ein weiterer methodischer Eingriff, der eine kurze Andeutung erfordert, ist das Absorptionsverfahren. Seit BORDET 51) scheint man als Absorptionsmittel tertiäres Calciumphosphat zu benutzen.

Wir nahmen meistens von der 0,2 molaren Suspension, die als jeweilige Ausgangsbasis für die Präparation einer angestrebten 0,008 molaren Lösung genommen zu werden pflegt, direkt 1 ccm Milch, da die 0,008 molare Lösung verschiedentlich keinen Absorptionserfolg erzielte. Die molare Rechnung bei der feineren Einstellung scheint uns zudem keineswegs in praxi realisierbar, denn die stark klumpige Gelnatur dürfte einer quantitativen teilchengerechten Distribuierung im Wege stehen. - Unser Verfahren jedenfalls, schon von der 0,2 molaren Suspension auszugehen und neben der Milch jeweils ein gewisses Quantum Gel mitzunehmen, bewährte sich gut hinsichtlich des erstrebten Absorptionseffektes x).

FUCHS 66) scheint $Mg(OH)_2$ eingeführt zu haben, QUICK 67) als weiteres Absorptionsmittel $Al(OH)_3$, während DALE und WALPOLE 68) mit den Bariumsalzen $BaCO_3$ bzw. $BaSO_4$ arbeiteten. Wir verwandten alle hier genannten Absorbentien. Bariumsalz vornehmlich als $BaSO_4$.

Nach Zugabe des Absorptionsmittels wird das Plasma 15' lang manuell kräftig geschüttelt, daraufhin 10' lang zentrifugiert, das Plasma ohne Bodensatz jetzt in ein frisches Reagenzglas umgefüllt und nochmals zentrifugiert. Wenn damit die Absorption nicht gelungen ist, erneute Zugabe des Absorptionsmittels usw. Wir machten bei unseren Absorptionen folgende Erfahrungen: xx)

x) QUICK verweist übrigens in einer Arbeit von 1947 40) bezüglich der Ca-Absorptionstechnik auf eine Arbeit von HONORATO 69).

xx) Zur Absorptionsmittelanwendung im allgemeinen ist sehr bemerkenswert, was in einer Arbeit von 1949 70) durch MARX, BAYERLE und SKIBBE mitgeteilt wird, dass nämlich Absorption mit Al, Mg, Ca bei Mensch, Kaninchen und Rind auch negativ verlaufen kann, je nach Spezifität und Individualität der Plasmen, Zitat: "Die Absorptionskraft ist zudem von dem Alter der verwendeten Verbindungen sehr abhängig".

Normalmenschenplasmen

x		1 mal	2 mal	3 mal	(ausgeschüttelt)
(Ba)	A(14, 8)	über 10'			
(Catro)	" "	über 10'			
(Cafeu)	" "	über 10'			
(Ba)	B(15, 0)	über 10'			
(Al)	" "	etwa 4'	über 10'		
(Mg)	" "	36, 0	107, 8	über 10'	
(Cafeu)	" "	über 10'			
(Ba)	C(14, 0)	über 10'			
(Al)	" "	etwa 5'	etwa 9'	über 10'	
(Mg)	" "	34, 2	etwa 3'	über 10'	
(Cafeu)	" "	über 10'			
(Ba)	D(14, 6)	über 10'			
(Al)	" "	etwa 6'	über 10'		
(Catro)	" "	über 10'			
(Cafeu)	" "	über 10'			
(Ba)	E(14, 3)	etwa 6'	etwa 8'	über 10'	
(Catro)	" "	etwa 3'	etwa 8'	über 10'	
(Cafeu)	" "	etwa 4'	über 10'		

Kommentar: Die in der Tabelle benutzten Abkürzungen "Catro" bzw. "Cafeu" bedeuten, dass wir ausser der gelartigen, d.i. feuchten, Zubereitungsform das Calciumphosphat auch in trockenem, pulverförmigem Zustand benutzten [x]. Wenn man das sowohl bei Ba- als auch bei Catro- und Cafeu-Absorption aus der Reihe tanzende Normalplasma E ausser acht lässt, bietet sich ein Bild von grosser Regelmässigkeit.

---

[x] In Bezug auf die früher mitgeteilte leichte Differenz der Prothrombinzeit bei Oxalat- und Citratplasma eines gleichen Spenders sei noch folgende Beobachtung erwähnt:

(x Cafeu)	1 mal
Oxalpl. (14, 0)	70, 0
Citrpl. (17, 0)	30, 0

(Beide Ansätze vorher neutralisiert mit HCl n/1 - Absorption nicht weiter ausgeführt.) Ob eine hier angedeutete Absorptionserleichterung bei Oxalatplasma sich evtl. als Regel nachweisen lässt, wurde nicht näher experimentell verfolgt.

KA-Plasmen (Münchener Mangelfall)

(Ba) A(40, 4)	über 10'		
(Ba) B(40, 5)	etwa 1'	über 10'	
(Al) " "	etwa 5 1/2'	über 10'	
(Mg)" "	etwa 1 1/2'	7 1/2'	über 10'

Kommentar: Dieses Plasma zeigt in seinem Verhalten grosse Ähnlichkeit mit dem des Normalplasmas.

Dicumarolpatientenplasmen

(Ba) A(22, 0)	etwa 1 1/2'	über 10'	
(Ba) B(20, 6)	über 2'	etwa 7'	über 10'

Kommentar: Hier scheint eine gewisse Erschwerung der Absorption angedeutet.

Hundeplasma

Frischwert: 7, 5; wir absorbierten 24 Stunden später. QUICK 44) gibt übrigens als gewöhnlichen Wert für Hundeplasma etwa 6, 0 an.

x		1 mal	2 mal	3 mal	4 mal	5 mal
(Ba)	A(8, 5)	über 10'				
(Al)	" "	etwa 5 1/2'	über 10'			
(Mg)	" "	15, 0	22, 0	32, 5	70, 0	über 10'
(Cafeu)	" "	fast 6'	über 10'			

Kommentar: Analogie ersichtlich zu menschlichen Plasmen hinsichtlich einer verschiedenen Wirksamkeit der einzelnen Absorbentien.

Kaninchenplasmen

(Ba)	A(9, 9)	etwa 7'	über 10'	
(Ba)	B(17, 3)	etwa 3'	etwa 7'	über 10'

Kommentar: Auffallend ist die Absorptionserschwerung bei Plasma B, trotz abnorm langer Primärzeit. Vgl. die Dicumarolpatientenplasmen.

(Ba) Tier I	(13, 9)	etwa 7'	über 10'
n. 6Tg.	(12, 7)	über 1o'	
n. 7Tg.	(11, 0)	über 10'	
n.27Tg.	(10, 6)	gut 5'	über 10'
n.31Tg.	(11, 0)	über 10'	

(Ba) Tier II	(9, 6)	über 10'	
n. 2Tg.	(11, 2)	etwa 5'	über 10'
n. 5Tg.	(13, 7)	über 10'	
n. 6Tg.	(14, 9)	über 10'	
n. 9Tg.	(12, 1)	über 10'	
n. 25Tg.	(11, 5)	über 10'	
n. 30Tg.	(10, 1)	über 10'	
n. 32Tg.	(10, 5)	über 10'	
n. 34Tg.	(12, 9)	über 1o'	

Kommentar: Hinsichtlich der Absorption ergibt sich nichts Auffallendes. - Vielleicht darf aufmerksam gemacht werden auf das Zahlenspiel zwischen der Dichte einander folgender Blutentnahmedaten bei Tier II und einem fast reaktiven Ansteigen der Prothrombinzeitwerte.

Zumischung

Abschliessend sei noch eine Erfahrung mitgeteilt, die wir beim Zumischungsverfahren machten und die darauf hinweist, dass mit gelförmigen Absorbentien gewonnene Plasmen nicht ohne Vorsicht benutzt werden sollten. Wir benötigten ein prothrombinfrei absorbiertes Normalplasma, um im Zumischversuch - Verhältnis 1:1 [x] - seine retardierende bzw. accelerierende Wirkung auf die Prothrombinzeit festzustellen. Normalerweise ergab die Zumischung zum benutzten frischen Placentarplasma (genauer: Nabelvenenblut von Neugeborenen in partu) - eine resultierende Prothrombinzeit, die nur um eine gewisse Sekundenspanne über dem Wert der Primärzeit des unvermischten Placentarplasmas lag. Beispiel:

		1 x 1 Ba-abs. Normalplasma
A (16, 0)		= 23, 0

Überraschenderweise ergab nun die Zumischung eines mit Ca absorbierten Normalplasmas zu Placentarplasmen folgendes Bild:

A (16, 0)		= über 2'
B (16, 1)		= über 2'
C (16, 4)		= über 2'
D (17, 8)	gealtert	= über 2'
E (27, 7)	"	= über 2'

Nach unseren derzeitigen Erfahrungen hätte die Gerinnselbildung bei dieser Mischungskonstellation mit grosser Wahrscheinlichkeit in etwa 50-70 Sekunden, jedenfalls im Zeitraum bis zu 2 Minuten erfolgen müssen. - Genauere Beobachtungen in herausgegriffenen Fällen zeigten, dass unser Mischungsprodukt zwar schon zu einem frühen, nicht genau bestimmbaren, Zeitpunkt auffallend viskös wurde (bemerkbar wegen ständigen Durchziehens mit Drahthäkchen), eine eigentliche Gerinnselbildung aber erst spät (nach etwa 10-15 Min.) und oft nur in ge-

[x] Kreuzungen fortab immer, wenn nicht anders gekennzeichnet, im Verhältnis 1:1.

ringem Ausmass eintrat. Erhöhter Antithrombingehalt des zugemischten Ca-absorbierten Normalplasmas wurde ausgeschlossen durch Probe auf Antithrombingehalt mit Thrombin.

Am nächsten Tage wurde ein frisch abgenommenes Placentarplasma erneut mit demselben - inzwischen 24 Stunden alten - Ca-absorbierten Normalplasma gekreuzt:

F (20, 6) = 67, 6 (!)

Wir versuchten jetzt bei einem gleichen Normalplasma neben der Absorption mit feuchtem, gelförmigem Ca ebenfalls die Absorption mit trockenem, pulverförmigem Material. Die Zumischung ergab folgende Werte:

		x Catro
G (20, 5)	= über 2' (viskös)	= 59, 0 (!)
H (24, 0)	= über 2' (viskös)	= 91, 5

Dieses günstige Ergebnis mit trockenem Ca-Absorbens sicherte unsere Vermutung eines hier vorliegenden Verunreinigungseffekts (bei mit gelförmigem Ca-Absorbens behandeltem Plasma). Als Gegenprobe führten wir noch aus:

Placentarplasma (22, 7); Zumischmaterial mit ohne Bodensatz genommen:

x Cafeu-abs. Nopl. (kaum Bodensatz)	= 103, 0	36, 4
x Cafeu-abs. Nopl. (viel Bodensatz)	= üb. 2'	34, 4
x Catro-abs. Nopl. (etwas Bodensatz)	= 28, 7/32, 2	30, 8

Wir versuchten, diese Erscheinung ebenfalls bei den anderen Absorbentien nachzuweisen:

x Ba-abs. Nopl. (kaum Bodensatz)	= 32, 2	29, 9
x Al-abs. Nopl. (etwas Bodensatz)	= 68, 0	39, 3
x Mg-abs. Nopl. (etwas Bodensatz)	= 57, 5	41, 1

Dieselbe Anordnung im folgenden; Zugabe aber Dicumarolplasma:

x Ba-abs. Dicpl. (kaum Bodensatz)	= 32, 2	30, 9

Wir können allgemein feststellen, dass der Verunreinigungseffekt bei allen Absorbentien eine gewisse Rolle spielt; nicht nennenswert bei Ba und Catro, bei den gelförmig angewandten Mg, Al und vornehmlich bei Cafeu [x] jedoch mit deutlich ansteigender Intensität. Weiterhin sei hier angefügt, dass unter allen von uns benutzten Plasmen auffallenderweise gerade Placentarplasma sich für diesen Verunreinigungseffekt besonders empfänglich zeigte.

[x] Wir wollen nicht versäumen, hier nochmals hinzuweisen auf unsere - wie oben S. 35 angegeben - variierte Anwendung dieses Absorptionsmittels.

5. ALTERUNGSBEOBACHTUNGEN AN GELAGERTEN EXEMPLAREN VERSCHIEDENER HERKUNFT, AUFBEWAHRT BEI EIS-, ZIMMER- UND BRUTSCHRANKTEMPERATUR

Zur modernen Entwicklung des Transfusionsverfahrens gehört das Studium auch von gealtertem (und zur Ungerinnbarmachung in entsprechenden Medien aufgefangenem) Blut und Plasma. So schreiben DYCKERHOFF, MARX und BAYERLE 1944 63): "Die Transfusionspraxis ist der biochemischen Aufklärung der Eigenschaften des konservierten Blutes in vitro als Organ und Pharmakon vorausgeeilt. Es besteht daher ein erklärliches Interesse, die Kenntnisse über den Ablauf der Katabiose des konservierten Blutes zu erweitern". Mit eigener Methode (QUICK; Variation DYCKERHOFF, MARX, vgl. Fussnote S. 33) stellen die Autoren bezüglich konservierten Blutes fest, Prothrombin zeige "... langsame kontinuierliche Abnahme. (Thrombokinase wies eine wohl hauptsächlich dem Zellzerfall entstammende Zunahme auf.)"

Normalblut

(Eis T°)	Tag 1.	3.	6.	9.	15.	
A	15,5	15,7	17,7	17,8	üb. 2'	(hämolytisch)

Kommentar: Ununterbrochener Anstieg der Werte bis zum Zusammenbruch des Gerinnungssystems.

Dicumarolpatientenblut

(Eis T°)	Tag 1.	4.	6.	8.	12.	13.	14.	17.	22.	27.
A	23,5	33,0	22,7	--	18,6	23,6	27,7	32,9	31,6	üb. 2'
B	28,6	--	47,7	78,4	--	--	üb. 2' (beide hämolyt.)			

Kommentar: Bei Exemplar A auffallende Unregelmässigkeit hinsichtlich des erwarteten laufenden Anstiegs der Zeitwerte. Augenscheinliche Verkürzungen trotz Alterung sind manchmal vielleicht durch verschieden starke Thrombokinasen zu erklären.

Ikterusblut

(Eis T°)	Tag 1.	2.	8.	9.	10.	13.	18.	
A	14,5	14,2	19,7	26,2	30,1	etwa 2'	üb. 2'	(hämolyt.)

Kommentar: Am 2. Tag geringfügige Verkürzung [x].

[x] QUICK erwähnt 1949 44), er habe schon 1946 öfter gefunden, dass Normalplasma - Wert 12,0; citriert 1:10 - nach 24 Std. Aufbewahrung Verkürzung zeigte bis auf 9,0! - In einem Manuskript von 1952 erwähnt MARX eine Beobachtung, die HALSE 1949 71) mitteilt, und schreibt: "Die Prothrombinzeit von Frischcitrat-

Internpatientenblut

(Eis T°)	Tag 1.	3.	4.	7.	10.	12.	16.	18.
A	13,0	13,9	--	--	--	--	--	23,5
B	18,0	--	18,5	21,3	--	30,5	ü.2'	
C	26,0	--	31,5	--	75,1	--	ü.2'	

Fortsetzung:	Tag	20.	25.	32.	36.
A		26,6	38,2	39,1	ü.2'

(Zim. T°)	Tag 1.	2.	3.	4.	7.	8.	10.	11.
a	14,0	12,3	--	14,4	--	ü.2'		
b	16,7	15,3	--	17,0	--	36,5	--	ü.2'
c	13,9	13,8	--	18,3	--	25,8	--	ü.2'
d	16,1	--	15,0	--	27,6	--	ü.2'	
e	17,2	--	15,0	--	17,0	--	ü.2'	

Kommentar: Blut von Patienten einer internen Station ohne nähere Krankheitsangabe. - Auch bei dieser Blutaufstellung wurden die Exemplare zunehmend hämolytisch; manchmal war Hämolyse vollständig eingetreten bereits vor dem Erlöschen des Gerinnungsresponses. - Eismilieu zeigt einen konservierenden Einfluss im Verhältnis zur Zimmertemperatur. - Die Exemplare bei Zimmertemperatur zeigen die in Fussnote S. 40 mitgeteilte Anfangsverkürzung.

Normalplasmen x)

(Eis T°)	Tag 1.	2.	8.	9.	10.	13.	18.
A citr.	14,2	13,7	14,9	17,9	18,5	24,4	ü.2'
oxal.	15,0	16,4	15,2	15,6	23,6	29,2	ü.2'

(Zim. T°)	Tag 1.	3.	7.	9.	10.	13.
a citr.	13,9	15,1	19,9	44,0	81,4	ü.2'
oxal.	12,7	16,8	23,9	ü.2'		

Kommentar: Die Aufstellungen bei Zimmertemperatur haben auch hier eine geringere "Lebensdauer". - Ein Vergleich der Citrat- mit der Oxalatform lässt bei Eistemperatur keine Differenzen erkennen, bei Zimmertemperatur erweist sich in diesem Falle das Oxalatplasma als

---

Fortsetzung der Fussnote von Seite 40:
plasma, das in vitro einige Stunden altert, ist meist etwas kürzer als diejenige von ganz frischem Plasma".
x) QUICK schreibt 1947 25) - vgl. S. 24 - : "Native Plasma loses activity much slower than does decalcified plasma..." (QUICK verwendet bei Nativplasma eine Silikon-Behälter-Technik.)

labiler. - Die schon mehrfach erwähnte Anfangsverkürzung (vgl. Fussnote S. 40) tritt hier nur auf bei Exemplar A citr.; beim parallelen Oxalatexemplar fällt eine gewisse Unregelmässigkeit hinsichtlich des erwarteten laufenden Anstiegs der Werte auf - vgl. S. 40 Dicumarolpatientenblut A. - Bei allen Plasmaexemplaren wird übrigens nach mehr oder weniger langer Aufstellungsdauer ein gelartiger Flor sichtbar, der sich soweit ausbreiten und verdichten kann, dass schliesslich nur noch ein geringer Rest seröser Flüssigkeit vorhanden ist.

Normalplasmen

(Eis T°)	Tag 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
A	14,4	--	--	--	--	--	14,8	16,3	18,8
B	14,7	--	--	--	--	--	--	--	18,8
C	13,5	--	20,8	--	--	--	29,2	--	--
D	11,1	13,5	18,5	--	--	--	24,7	--	--
E	10,8	12,4	15,0	--	--	--	23,2	--	--
F	13,5	--	13,9	--	--	--	--	32,1	--
G	11,1	13,1	--	--	--	19,3	--	--	--
H	11,0	12,6	--	--	--	18,2	--	--	--
I	11,5	--	--	--	16,5	--	--	22,1	--
J	11,5	--	--	15,6	--	--	--	25,1	--
K	13,8	--	--	--	24,2	--	--	31,6	--
L	14,6	--	--	--	17,0	--	--	--	--
M	13,2	--	--	--	16,8	--	--	--	--
N	14,1	--	--	--	17,7	--	--	--	--
O	14,2	--	--	--	17,6	--	--	--	--
P	12,3	--	--	--	--	--	24,6	--	31,0
Q	14,4	--	--	--	--	--	--	--	--

Fortsetzung: 10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.
A	--	23,5	--	--	--	--	22,7	--
B	--	--	--	--	20,7	--	--	--
C	43,7	--	--	--	45,6	--	--	58,8
D	44,2	--	40,1 (zerstört)					
E	44,4	--	--	--	--	--	--	--
F	46,2	--	--	--	--	--	--	--
G	--	--	--	46,8	--	--	--	54,5
H	--	--	--	43,0	--	--	--	56,4
I	--	29,0	--	--	--	47,3	--	--
J	--	34,8	--	--	--	48,6	--	--
K	--	43,9	--	--	--	--	--	52,5

	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.
L	--	--	24, 2	--	25, 4	--	--	--	--
M	--	--	28, 4	--	31, 1	--	--	--	--
N	--	--	35, 6	--	67, 7	--	--	--	--
O	--	--	21, 9	--	23, 0	--	--	--	--
P	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Q	39, 9	--	--	--	--	--	--	49, 1	--

Fortsetzung: 19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.
A	--	--	--	--	--	48, 0	--	--	--
B	--	ü. 2'							
C	--	--	--	67, 8	--	--	--	--	--
E	63, 5	--	--	--	74, 8	--	--	etw. 2'	ü. 2'
F	--	--	63, 3	--	--	--	--	--	--
G	--	--	--	53, 8	--	--	77, 3	--	ü. 2'
H	--	--	--	62, 2	--	--	--	--	--
I	--	59, 2	--	--	66, 4	--	--	--	104, 6
J	--	53, 1	--	--	--	--	62, 1	--	--
K	70, 3	80, 8	--	--	--	--	--	ü. 2'	
L	--	--	--	--	--	41, 6	--	--	--
M	--	--	--	--	--	43, 8	--	--	--
N	--	--	--	--	--	ü. 2'			
O	--	--	--	--	--	32, 2	--	--	--
P	45, 4	--	--	--	--	--	--	55, 2	--
Q	49, 3	--	--	--	--	--	--	--	65, 3

Fortsetzung: 28.	29.	30.	31.	32.	33.	36.	38.	41.
A	--	--	ü. 2'					
C	ü. 2'							
F	74, 7	--	--	--	97, 6	--	--	ü. 2'	
H	--	ü. 2'						
I	--	ü. 2'						
J	--	82, 3	--	ü. 2'				
L	--	--	--	48, 9	--	ü. 2'			
M	--	--	--	50, 8	--	45, 0	--	--	69, 4
O	--	--	--	46, 2	--	ü. 2'			
P	59, 3	--	--	--	--	--	65, 1	--	--
Q	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fortsetzung:	62.	71.	76.
M	--	--	ü. 2'
P	--	ü. 2'	
Q	ü. 2'		

Normalplasmen

(Zim. T°)	Tag 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
a	13, 5	--	16, 1	15, 5	--	23, 7	--	--	--
b	13, 8	14, 3	--	--	17, 5	--	--	--	--
c	13, 7	--	--	17, 1	--	--	--	20, 7	--
d	13, 0	--	14, 4	--	--	--	15, 8	--	--
e	14, 3	14, 4	20, 3	--	--	(ganz durchgeronnen)			
f	15, 9	16, 8	17, 4	--	--	--	--	--	20, 0

Fortsetzung:	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	18.	19.
a	24, 7	--	--	30, 8	--	--	etw. 2'	ü. 2'	
b	--	18, 5	21, 2	--	--	47, 3	(zerstört)		
c	20, 9	21, 4	25, 3	--	--	--	--	--	ü. 2'
d	18, 2	--	--	18, 7	19, 5	24, 9	--	--	--
f	31, 0	39, 2	--	--	40, 2	--	--	--	ü. 2'

Fortsetzung:	21,
d	ü. 2'

Kommentar: Neuartige Einzelheiten treten bei diesen Aufstellungen nicht in Erscheinung. - In Fortsetzung des vorigen Kommentars ist zu bemerken, dass der dortgenannte geringe Rest seröser Flüssigkeit, der in spontan gelifizierten Exemplaren übrig bleibt, gelegentlich keine Gerinnbarkeit mehr zeigt, gelegentlich aber auch noch mehrere Tage lang auf die Gerinnungsprobe antwortet. Trotzdem scheint es, dass das gemeinte Auftreten gerinnselartiger Bildungen in gelagerten Plasmen den Zusammenbruch des Gerinnungssystems vorbereitet und ankündigt. Dieser Zusammenbruch tritt demnach anscheinend in zwei Formen auf: als Spontangerinnung sive Verfestigung bzw. als Lysis der plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Das System der Gerinnung dürfte in einem gelagerten Plasma auf diese Weise schon vom ersten Tage an latent demontiert werden; die Responsfähigkeit erlosch bei vorstehenden Aufstellungen frühestens am 5. Tage, spätestens am 41. Tage. - Ob Plasma im allgemeinen besser haltbar ist als Blut, scheint erwägenswert.

Normalplasmen

(Eis T°)	Tag 1.	2.	3.	4.	6.	8.	10.	11.	12.	14.
A mTol	13,5	--	14,8	--	--	36,2	--	55,1	--	--
ohne	13,5	--	13,9	--	--	32,1	--	46,2	--	--
B mTol	11,2	13,9	--	--	28,0	--	41,0	--	--	46,6
ohne	11,2	13,1	--	--	19,3	--	34,2	--	--	46,8
C mTol	11,0	13,4	--	--	17,2	--	34,1	--	--	41,1
ohne	11,0	12,6	--	--	18,2	--	38,2	--	--	43,0
D mTol	11,5	--	--	15,7	--	30,5	--	--	45,8	--
ohne	11,5	--	--	15,6	--	25,1	--	--	34,8	--

Fortsetzung:	16.	18.	20.	21.	22.	25.	28.	29.	31.	38.
A mTol	--	--	--	68,4	--	--	82,1	--	102,8	ü.2'
ohne	--	--	--	63,3	--	--	74,7	--	97,6	ü.2'
B mTol	--	54,7	--	--	55,0	63,8	--	ü.2'		
ohne	--	54,5	--	--	53,8	77,3	--	ü.2'		
C mTol	--	55,3	--	--	58,3	--	--	77,3	--	ü.2'
ohne	--	56,4	--	--	63,2	--	--	(3')		
D mTol	49,3	--	57,2	--	--	66,8	--	74,3	--	ü.2'
ohne	48,6	--	53,1	--	--	62,1	--	82,3	--	ü.2'

Kommentar: Hier teilten wir jedes Plasma auf in zwei gleichgrosse Lagerungsexemplare; eines davon erhielt einen Toluolzusatz (0,02 ccm auf etwa 1 ccm Plasma). Sterilität trotzdem nicht gewahrt.

Normalplasmen

(Eis T°)	Tag 1.	2.	3.	5.	6.	8.	11.	12.	16.
A mPen	11,6	13,0	17,5	--	20,7	--	23,3	--	39,3
ohne	11,6	13,8	17,7	--	20,5	--	23,8	--	35,9
B mPen	11,1	14,3	16,2	--	17,2	--	16,5	--	24,0
ohne	11,1	13,3	15,8	--	17,1	--	16,2	--	18,9
C mPen	11,5	--	--	14,2	--	20,4	--	22,8	33,3
ohne	11,5	--	--	16,5	--	22,1	--	29,0	47,3
D mPen	13,8	--	--	19,4	--	25,6	--	36,6	--
ohne	13,8	--	--	24,2	--	31,6	--	43,9	--

Fortsetzung:	18.	19.	20.	23.	24.	27.	29.	36.	38.
A mPen	41,3	--	--	--	ü.2'				
ohne	36,1	--	--	--	ü.2'				
B mPen	18,3	--	--	--	25,0	--	21,1	29,5	ü.2'
ohne	16,8	--	--	--	19,8	--	18,5	23,7	ü.2'
C mPen	--	--	35,0	42,0	--	62,1	--	ü.2'	
ohne	--	--	59,2	66,4	--	104,6	--	ü.2'	
D mPen	ü.2'								
ohne	52,5	70,3	--	ü.2'					

Kommentar: Auch hier sind, wie im vorigen Versuch, alle Plasmen zweigeteilt. Dabei ist das eine Exemplar jeweils mit Penicillin beschickt, und zwar ist der Zusatz unter A - 5000 E auf 2 ccm Plasma, der Zusatz bei B - 5000 E auf 3 ccm Plasma, während bei C und D - 0,05 ccm Penicillinlösung zu etwa 1 ccm Plasma gegeben wurden. Auch hiermit konnte keine Sterilität erreicht werden.

Normalplasmen

(37° T°)	Stunde 0.	1.	2.	3.	4.	5.	10.	16.	
A oxal	14,4	--	--	--	--	--	50,1	--	
citr	13,4	--	--	--	--	--	21,4	--	
B citr	15,9	--	--	--	--	--	43,3	--	
C citr	12,8	--	--	--	--	--	25,6	--	
D oxal	13,4	--	--	--	--	--	43,0	--	
E oxal	13,3	--	--	--	--	--	30,4	--	
F oxal	12,1	12,6	14,4	14,9	15,6	15,6	--	etw. 5'	
G oxal	13,2	14,8	15,8	17,0	18,5	18,9	--	etw. 7'	
H oxal	12,7	14,7	15,5	15,9	17,1	16,6	--	50,6	

Kommentar: Die Brutschranktemperatur beschleunigt augenscheinlich den Alterungsvorgang. - Thrombinzusatz (1:1) zu den letzten drei Exemplaren nach der 16. Stunde hatte folgendes Resultat:

F oxal etwa 5' 1 x 1 Thrombin = üb. 10'
G oxal etwa 7' 1 x 1 Thrombin = üb. 10'
H oxal 50,6 1 x 1 Thrombin = normal

Dieses Ergebnis spricht dafür, dass der Fibrinogengehalt bzw. die Fibrinogenqualität im allgemeinen nach dieser Zeitdauer unverändert war, Ausnahmen davon demonstrieren die beiden spontan gelifizierten Exemplare F und G. - Alle Exemplare wurden weiterhin bei Eis T° gelagert:

(Eis T°)	Tag 1.	5.	10.	17.	19.	24.	27.	31.	62.	70.
A oxal	50,1	--	71,6	94,8	81,1	ü. 2'				
citr	26,8	--	37,0	75,4	ü. 2'					
B citr	39,7	--	55,3	60,2	ü. 2'					
C citr	30,7	--	40,8	44,5	ü. 2'					
D oxal	50,2	--	67,3	73,1	74,5	--	86,8	--	50,4	ü. 2'
E oxal	39,7	--	44,9	58,4	59,1	--	78,9	--	77,8	ü. 2'
F oxal	--	ü. 10'								
G oxal	--	ü. 10'								
H oxal	--	66,4	--	--	--	78,2	--	ü. 2'		

Kommentar: Generell ist zu sagen, dass der uns aus früherem bekannte Alterungs-

modus auch hier beobachtet werden kann. - Bei Exemplar A oxal und noch deutlicher bei Exemplar D oxal lässt sich vor Erlöschen des Methodenresponses eine auffallende Endverkürzung des Zeitwertes feststellen. Diese Endverkürzung zeigte sich uns besonders gern bei Exemplaren mit starker spontaner Gerinnselbildung, beim geringen flüssigen Rest eines sonst durchgeronnenen Materials, den wir schon oben erwähnten.

Dicumarolpatientenplasma

(Eis T°)	Tag 1.	4.	6.	12.	13.	14.	17.	22.
A	20,8	29,9	29,5	20,9	23,0	29,6	36,1	(geronnen)

Kommentar: Auch hier hat man den Eindruck, dass das Gerinnungssystem "arbeite" und dabei zeitweilig schwächer, zeitweilig heftiger respondiere. Es hat den Anschein, als ob mit dieser "latenten Arbeit" mit Hilfe der Gerinnungsfaktoren die spontane Gelifizierung bzw. Gerinnselbildung vorangetrieben wird. Für den Verbrauch des Gerinnungspotentials spricht auch die Tatsache, dass mit der Dauer der Aufbewahrung das durch die Gerinnungsprobe erzielte Coagulum immer geringfügiger wird und manchmal nur noch ein Faden ist.

Ikterusplasmen

(Eis T°)	Tag 1.	2.	4.	6.	8.	9.	10.	12.	13.
A	16,3	--	18,2	20,4	--	--	--	14,8	15,2
B	17,0	17,0	--	--	18,9	17,3	23,8	--	25,1
C	22,2	--	27,0	27,8	--	--	--	19,2	25,5
D	19,9	--	22,2	24,6	--	--	--	19,1	20,2

Fortsetzg.:	14.	17.	18.	22.	23.	27.	35.	40.
A	18,8	14,1	(Restflüssigkeit!)					
B	--	--	30,5	--	ü.2'			
C	31,9	39,8	--	(geronnen)				
D	21,8	--	--	--	--	25,8	22,2	ü.2'

Kommentar: Diese Aufstellung trägt ebenfalls dazu bei, die bisher gewonnenen Erfahrungen zu bestätigen.

Internpatientenplasmen

(Eis T°) Tag	1.	2.	5.	8.	9.	10.	12.
A	17,0	17,9	--	18,7	23,7	27,8	--
B	14,5	15,1	--	16,8	14,9	22,0	--
C	13,8	15,8	--	15,9	16,9	21,0	--
D	17,0	17,4	23,3	--	--	20,2	--
E	14,0	14,2	17,8	--	--	17,1	--
F	15,2	18,3	20,2	--	--	17,9	--
G	15,7	16,6	19,2	--	--	23,0	--
H	21,3	20,5	22,8	--	--	20,5	--
I	37,0	--	62,1	--	--	--	86,3

Fortsetzung:	13.	15.	17.	18.	23.	24.	30.	36.
A	28,4	--	--	--	25,4	--	27,4	ü.2'
B	(geronnen)							
C	26,7	--	--	20,5	(Restflüssigkeit)			
D	--	ü.2'						
E	--	ü.2'						
F	--	20,5	34,3	--	ü.2'			
G	--	18,4	20,4	--	ü.2'			
H	--	--	20,9	--	ü.2'			
I	--	--	119,3	--	--	ü.2'		

Kommentar: Plasma von Patienten einer internen Station ohne nähere Krankheitsangabe. - Hier finden wir alle besprochenen Erscheinungen: einmal Anfangsverkürzung (Exemplar H), mehrfach "mittlere Unruhe" (Exemplare B, D, E, F und H), einmal ausgesprochene Endverkürzung (Exemplar C).

Internpatientenplasma

(37° T°) Stunde 0.	1.	2.	3.	4.	5.	16.	(EisT°) Tag 5.
A 13,4	14,0	15,3	16,3	16,2	16,0	24,4	üb.2'

Kommentar: Auffallend ist gegenüber früherem nur die trotz Brutschranktemperatur sichtbare "mittlere Unruhe". - Thrombinzusatz (1:1) nach der 16. Stunde ergab den erwarteten Normalwert.

KA-Plasmen (Münchener Mangelfall)

(Eis T°) Tag 1.	2.	5.	6.	7.	13.
A 40,5	44,6	56,5	51,3	(Menge erschöpft)	
B 40,4	50,5	68,8	77,0	61,9	ü.2'

Kommentar: Hier scheint, zumindest bei Exemplar B, Endverkürzung aufzutreten.

Placentarplasmen [x]

(Eis T°)	Tag 1.	4.	5.	14.	21.	26.	34.	69.
a	--	15,1	17,2	29,2	42,8	49,4	104,1	ü.2'
b	--	20,3	24,5	42,9	48,1	33,4	ü.2'	
c	--	13,2	18,0	28,3	38,4	50,5	69,0	ü.2'

Kommentar: Einmal - bei Exemplar b - deutliche Endverkürzung.

Placentarplasmen [x]

(Eis T°)	Tag 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
A	13,4	--	--	19,1	--	--	18,8	--	--
B	14,9	--	--	20,7	--	--	20,4	--	--
C	16,7	--	24,8	--	--	23,5	--	--	25,3
D	15,9	--	20,1	--	--	22,2	--	--	23,6
E	21,6	32,3	--	--	28,9	--	--	35,0	--
F	16,5	19,7	--	--	20,6	--	--	22,3	--
G	17,3	--	19,3	--	--	19,7	--	19,3	--
H	18,2	--	19,2	--	--	20,6	--	20,7	--
I	20,7	--	28,8	--	--	38,0	--	38,2	--
J	17,1	--	--	20,5	--	18,0	--	--	--
K	17,7	18,9	--	18,4	--	--	--	--	--
L	15,6	--	17,0	--	--	--	--	--	25,0
M	14,3	--	15,8	--	--	--	--	--	21,6
N	14,3	--	18,4	--	--	--	--	--	22,9
O	19,7	--	--	--	--	--	22,9	--	--
P	23,8	--	--	--	--	--	30,6	--	--
Q	15,6	--	--	22,0	--	--	--	--	35,0
R	18,6	--	--	25,0	--	--	--	--	32,3
S	15,6	--	--	19,3	--	--	--	--	30,3
T	13,8	--	--	20,4	--	--	--	--	24,9
U	19,8	--	--	--	24,5	--	--	--	--
V	21,8	--	--	--	24,3	--	--	--	--
W	19,7	--	--	--	--	--	21,1	--	--
X	16,3	--	--	--	--	--	--	--	--

Fortsetzung nächste Seite:

[x] Bei Entnahme, also primär, weist der überwiegende Teil der Placentarplasmen eine verlängerte Prothrombinzeit auf.

Fortsetzg.:	10.	11.	12.	14.	15.	16.	17.	18.	19.
A	18, 6	--	19, 1	--	--	--	--	ü. 2'	
B	19, 0	--	22, 9	(zerstört)					
C	--	23, 5	--	--	--	--	32, 2	--	--
D	--	22, 5	--	--	--	--	20, 7	--	--
E	34, 0	--	--	--	--	29, 1	--	--	--
F	21, 1	--	--	--	--	28, 3	--	--	--
G	--	--	--	30, 4	--	--	--	--	38, 8
H	--	--	--	25, 6	--	--	--	--	52, 9
I	--	--	--	69, 9	--	--	--	--	ü. 2'
J	--	--	22, 4	--	--	--	31, 0	--	--
K	24, 6	--	--	--	33, 3	--	--	--	--
L	--	--	--	32, 8	--	--	--	--	--
M	--	--	--	28, 6	--	--	--	--	--
N	--	--	--	31, 5	--	--	--	--	--
O	--	--	33, 6	--	--	--	--	--	49, 0
P	--	--	34, 8	--	--	--	--	--	37, 6
Q	--	--	--	--	--	46, 7	--	--	--
R	--	--	--	--	--	28, 6	--	--	--
S	--	--	--	--	--	31, 5	--	--	--
T	--	--	--	--	--	28, 1	--	--	--
U	30, 8	--	--	--	--	--	27, 3	--	--
V	26, 1	--	--	--	--	--	29, 7	--	--
W	--	--	20, 8	--	--	--	--	--	28, 0
X	24, 2	--	--	--	--	--	27, 2	--	--

Fortsetzg.:	21.	22.	23.	24.	26.	27.	28.	29.	31.
C	--	109, 0	--	--	--	--	--	ü. 2'	
D	--	23, 9	--	--	--	--	--	42, 7	--
E	43, 7	--	--	--	--	--	ü. 2'		
F	97, 0	--	--	--	--	--	ü. 2'		
G	--	--	--	--	113, 3	--	--	--	ü. 2'
H	--	--	--	--	ü. 2'				
J	--	--	--	ü. 2'					
K	--	43, 2	--	--	--	ü. 2'			
L	62, 2	--	--	--	ü. 2'				
M	25, 6	--	--	--	63, 9/ü. 2'	--	--	--	--
N	38, 9	--	--	--	79, 4	--	--	--	--
O	--	--	--	ü. 2'					
P	--	--	--	ü. 2'					
Q	58, 3	--	--	--	--	--	--	--	--
R	31, 9	--	--	--	--	--	50, 5	--	--
S	36, 7	--	--	--	--	--	40, 5	--	--

	21.	22.	23.	24.	26.	27.	28.	29.	31.
T	38, 0	--	--	--	--	--	45, 8	--	--
U	--	32, 6	--	--	--	--	--	ü. 2'	
V	--	ü. 2'							
W	--	--	--	--	--	--	--	--	44, 5
X	--	--	37, 5	--	--	--	--	--	97, 4

Fortsetzg.:	33.	34.	38.	40.	43.	47.	51.	66.
D	--	ü. 2'						
M	ü. 2'							
N	ü. 2'							
Q	ü. 2'							
R	--	--	--	ü. 2'				
S	--	--	--	ü. 2'				
T	--	--	--	93, 2	--	ü. 2'		
W	--	--	50, 7	--	106, 2	--	ü. 2'	
X	--	--	--	--	--	--	--	ü. 2'

Kommentar: Wir finden vielfach "mittlere Verkürzungen". - Bei Exemplar M ergab eine doppelte Überprüfung am 26. Tage interessanterweise die Werte 63, 9 bzw. über 2'; anscheinend wurde mit diesen Probeaspirationen einmal schon gelifiziertes Material gewonnen, beim zweitenmal Restflüssigkeit, die noch respondierte. - Zusammenfassend halten wir für erwägenswert, ob nicht die "Anfangsverkürzung", die "mittlere Unruhe" sowie die "Endverkürzung" der Ausdruck von schubweisem Anwachsen der Spontangelifizierung bzw. der spontanen Gerinnselbildung sind.

Placentarplasmen

(37° T°)	Stunde 0.	1.	2.	3.	4.	5.	16. (EisT°)	Tag 5.
A	20, 8	27, 0	34, 4	39, 1	50, 0	57, 0	ü. 10'	ü. 10'

Kommentar: Vgl. die analogen Experimente mit Normalplasma (S. 46) und Internpatientenplasma (S. 47). Demgegenüber finden wir hier eine grössere Alterungsgeschwindigkeit; ausserdem ist hier der Alterungsvorgang nicht durch Verkürzungen kompliziert. - Thrombinzusatz (1:1) nach der 16. Stunde ergab einen Wert von über 10'.

Hundeplasma

(Eis T°)	Tag 1.	2.	4.	8.
A	7, 5	8, 5	10, 5	8, 6 (Menge erschöpft)

6. WIRKUNG VON CO_2-DURCHLEITUNG AUF ALTPLASMEN

Wie man um 1944 in Deutschland noch in der Frage des Blutes - quasi als eines Organes - dachte, geht aus der Arbeit von DYCKERHOFF, MARX und BAYERLE 63) hervor. Die Autoren arbeiteten hier auf einer Linie, die lange Zeit verfolgt worden war; u. a. auch durch ROUS und TURNER, welche 1916 Glucose bzw. Saccharose als haltbarkeitssteigernden Zusatz bei konserviertem Blut erstmals versuchten. - Man hoffte 1944 jedenfalls: "... in Kürze über die Eigenatmung des konservierten Blutes und ihre Beeinflussung berichten zu können".

Normalplasma (gealtert bei Eis T°)

(CO_2-Durchlauf)	Probe nach	0'	5'	15'	30'	45'	60'	120'
(1 Min)	A (59, 1)	--	--	49,4	--	40,1	--	42,5
(3 Min)	B (57, 8)	--	46,2	--	41,4	--	--	37,7
(15 Min)	C (57, 5)	--	--	36,4	--	41,2	--	38,8

Kommentar: Die Werte nach CO_2-Durchleitung sind ausnahmslos merklich verkürzt. Eine Abhängigkeit dieser Verkürzung von der Dauer des CO_2-Durchlaufs scheint sich anzudeuten.

Normalplasma (gealtert bei 37°T°)

(CO_2-Durchlauf)	Probe nach	0'	5'	15'	30'	45'	60'	120'
(5 Min)	a (etw5')	etw 5'	--	--	--	--	etw5'	--
(")	b (etw7')	etw 8'	--	--	--	--	etw7'	--
(")	c (50, 6)	61,6	--	--	--	--	48,5	--

Kommentar: Die Exemplare a und b sind weitgehend spontangelifiziert und daher fast reaktionslos. - Exemplar c zeigt nach anfänglicher deutlicher Hemmung eine leichte Verkürzung x).

Internpatientenplasma (gealtert bei 37° T°)

(CO_2-Durchlauf)	Probe nach	0'	5'	15'	30'	45'	60'	120'
(5 Min)	A (24, 4)	45,6	--	--	--	--	39,0	--

Kommentar: Hier liegt wohl noch die anfängliche Hemmung vor - gemäss WIDENBAUER.

x) MARX und BAYERLE berichten 1948 72) über einen Befund von WIDENBAUER. Dieser fand 1942 73), dass gealtertes Plasma nach Behandlung mit CO_2 gerinnungsmässig zunächst gehemmt wird, aber daraufhin schneller gerinnt.

Placentarplasma (gealtert bei $37^{o}T^{o}$)

(CO_2-Durchlauf)	Probe nach 0'	5'	15'	30'	45'	60'	120'
(5 Min) A (üb. 10')	üb. 11'	--	--	--	--	etw11'	--

Kommentar: Exemplar weitgehend spontangelifiziert und daher fast reaktionslos.

Über die ursächlichen Hintergründe dieser Empfindlichkeit von Altplasmen gegenüber CO_2-Durchleitung existiert unseres Wissens noch keine allgemein anerkannte Vorstellung. Dass vom naturwissenschaftlichen Standpunkt aus die Veränderung der H-Ionenkonzentration vornehmlich interessiert, liegt nahe. So teilen DYCKERHOFF, MARX und BAYERLE 1944 63' mit als Erfahrung bei Lagerungs-Aufstellungen: "Im Plasma nahm die H-Ionenkonzentration geringgradig ab... dagegen stiegen Viskosität und Kalium ... deutlich an". HEILMEYER erklärt 1951 12) in einem anderen Zusammenhang x): "Die Abnahme der H-Ionenkonzentration im Blute führt zwangsläufig zu weiteren Veränderungen im Blutmechanismus. So ist die Ionisation des Calciums mit der H-Ionenkonzentration des Blutes nach folgender Gleichung (gemäss RONA und TAKAHASHI) verknüpft:

$$Ca^{++} \cdot HCO_3^{-} = k \cdot H^{+}$$

Mit sinkender H-Ionenkonzentration nimmt also auch die Ionisation des Blutkalkes ab". Die CO_2-Säuerung würde also evtl. über eine Reionisation des Calciums die Gerinnung aktivieren. (Damit wäre aber noch nicht die anfängliche Gerinnungsverzögerung erklärt.)

7. ZUMISCHUNGEN IN VITRO UND DEREN WIRKUNG AUF DIE PROTHROMBINZEIT VON EXEMPLAREN VERSCHIEDENER HERKUNFT

Normalplasma

	1 x 1 NaCl physiol.
A (12, 0)	= 15, 0
B (12, 0)	= 15, 0
C (12, 0)	= 15, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 25) von QUICK und CORNELL.

	1 x 1 NaCl physiol.
A (20, 6)	= 33, 0
Idem	1 x 3 NaCl physiol. = 50, 5

x) - gelegentlich einer Darstellung der "Folgen der Alkalose für den Organismus".

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 74) von HOENE. Der Autor benutzt als Prothrombinzeitmethode eine Modifikation (der QUICKschen Methode) nach SHAPIRO 1944 x).

	1 x 1 NaCl physiol.
A (11, 6)	= 16, 0
B (11, 9)	= 16, 6
C (12, 3)	= 18, 7
A (13, 0) 3 Tage alt	= 20, 1
B (13, 6) " " "	= 22, 1
C (12, 8) " " "	= 21, 3
A (15, 4) 5 Tage alt	= 23, 8
B (16, 4) " " "	= 26, 9
C (13, 5) " " "	= 20, 3 (!)
A (19, 9) 7 Tage alt	= 28, 5
B (22, 5) " " "	= 32, 9
C (20, 1) " " "	= 27, 1
A (25, 2) 9 Tage alt	= 37, 4
B (32, 3) " " "	= 40, 1
C (25, 4) " " "	= 33, 4

Kommentar: Die Alterung der Exemplare selbst geht ohne Komplikationen vor sich; dementsprechend verhalten sich auch die Werte nach NaCl-Zumischung. Bei der angemerkten (!) Ausnahme fiel auf, dass das Gerinnungsprodukt nur ein Faden war, der selbst verhältnismässig langsam entstand, und zwar aus viskösem Grundmaterial.

	1 x 1 NaCl	1 x 1 Aqua dest.
a (16, 3) gealtert	= 24, 6	= 21, 1
b (21, 2) "	= 28, 2	= --
c (35, 8) "	= 40, 7	= --
d (37, 4) "	= 62, 5	= --
		4 x 1 Aqua dest.
m (27, 0) gealtert	= --	= 31, 0

Kommentar: Es fällt auf, dass Aqua dest. -Zusatz weniger protrahierend wirkt als NaCl-Zusatz.

x) Die Methodik überhaupt scheint häufig variiert zu sein; einerseits bei den verschiedenen Autoren, andererseits bei einem gleichen Autor zu verschiedenen Zeitpunkten.

	1 x 1 Veronal-Pufferlösung (p_H 6, 7)
a (27, 0) gealtert	= 27, 0
idem	1 x 1 Veronal-Pufferlösung (p_H 7, 6) = 29, 0

Kommentar: Saure Veronalpufferlösung, p_H 6, 7, lässt die Prothrombinzeit unverändert. Der minimal alkalisierende Zusatz (vgl. S. 53) verlängert geringfügig.

	1 x 1 Trypsin kalt	1 x 1 Trypsin warm x)
a (16, 3) gealtert	= 21, 9	= 22, 6
b (16, 8) "	= 22, 5	= --
c (17, 4) "	= 23, 6	= --
d (19, 5) "	= 26, 5	= --
e (21, 1) "	= 27, 8	= --
f (70, 3) "	= 86, 2	= --

Kommentar: Stärkere Verlängerung durch Trypsin warm.

Dicumarolpatientenplasma

	1 x 1 NaCl	1 x 1 Aqua dest.
A (14, 1)	= 21, 7	= --
B (16, 1)	= 25, 8	= --
C (17, 0)	= 22, 3	= --
D (21, 3)	= 27, 8	= --
E (22, 8)	= 27, 3	= --
F (24, 7)	= 40, 8	= --
G (30, 2)	= 35, 2	= --
a (23, 0) gealtert	= 41, 8	= 38, 5
b (29, 2) "	= 56, 0	= --

Kommentar: Der Verzögerungseffekt durch die NaCl-Zumischung ist bei den frischen Exemplaren relativ ungleichmässig. Im übrigen zeigt sich wieder, dass der Aqua dest. -Zusatz weniger protrahierend wirkt als der NaCl-Zusatz.

	1 x 1 Trypsin kalt	1 x 1 Trypsin warm
a (23, 0) gealtert	= 33, 4	= 36, 0

Kommentar: Stärkere Verlängerung durch Trypsin warm.

x) Trypsinlösung - kalt bereitet: 10 mg T. in NaCl physiol. angerührt und auf Menge 5 ccm aufgeschwemmt; - warm bereitet: gleicher Ansatz; jetzt aber in Wasserbad 37° 10' lang erwärmt, dabei öfter aufgerührt bzw. aufgeschüttelt.

Ikterusplasma

	1 x 1 NaCl	1 x 1 Aqua dest.
A (15, 9)	= 19, 0	= --
a (20, 2) gealtert	= 33, 2	= 29, 5
b (25, 7) "	= 39, 4	= --

Kommentar: Das Ergebnis bleibt im Rahmen der bisherigen Erfahrung, auch hinsichtlich der geringeren Verzögerung durch Aqua dest.

	1 x 1 Trypsin kalt	1 x 1 Trypsin warm
a (20, 2) gealtert	= 28, 4	= 32, 0

Kommentar: Wiederum zeigt die warm zubereitete Trypsinlösung eine grössere Verzögerungswirkung als die kalt zubereitete.

KA-Plasma und Analoga [x)]

Hypoprothrombinämiker R. F. (QUICK)	1 x 1 NaCl physiol.
A (15, 0)	= 19, 0
B (15, 5)	= 19, 5
C (15, 5)	= 20, 0
D (15, 5)	= 21, 0
E (16, 0)	= 19, 5
F (16, 0)	= 20, 0
G (16, 0)	= 20, 5
H (16, 0)	= 21, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 25) von QUICK und CORNELL. Die Plasmenproben wurden fortlaufend an verschiedenen Tagen entnommen. Es handelt sich um den Patienten R. F. aus Familie I (s. S. 13). den QUICK l. c. als Fall à la RHOADS u. FITZ-HUGHS auffasst.

Mutter des R. F. (QUICK)	1 x 1 NaCl physiol.
A (16, 0)	= 22, 0
Schwester des R. F. (QUICK)	
A (16, 0/17, 0)	= 22, 0/24, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 25) von QUICK und CORNELL. (S. auch S. 13).

x) Ergebnisse bei den Mangelfällen aus der Literatur stellen wir vergleichend neben unsere Ergebnisse beim Plasma des Münchener Mangelfalles KA (s. auch S. 14 und 15).

Fall QUICKs à la OWREN	1 x 1 NaCl physiol.
A (19, 0/20, 0)	= 29, 0
B (19, 0/20, 0)	= 29, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 25) bzw. 40) von QUICK. Es handelt sich um die Patienten B. B. und T. B. - zwei Brüder aus Familie II (s. S. 12 u. 13).

Fall QUICKs à la OWREN

Verdünnungsreihe mit NaCl physiol.

A (21, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	NaCl	=	21, 0
	0, 09	x	0, 01	"	=	24, 0
	0, 08	x	0, 02	"	=	25, 0
	0, 07	x	0, 03	"	=	27, 0
	0, 06	x	0, 04	"	=	31, 0
	0, 05 !	x	0, 05 !	"	=	39, 0
	0, 04	x	0, 06	"	=	50, 0
	0, 03	x	0, 07	"	=	75, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 50) von QUICK und STEFANINI.

Münchener Mangelfall KA	1 x 1 NaCl	1 x 1 Aqua dest.
a (44, 6) gealtert	= 56, 6	= 52, 5
b (45, 3) Trockenpräparat	= 66, 1	= --
c (51, 3) gealtert	= 87, 8	= --

Kommentar: Ergebnis entspricht bisherigen Erfahrungen.

	1 x 1 Veronal-Pufferlösung
A (32, 5)	= 45, 0
	1 x 1 Trypsin-Lösung
a (51, 3) gealtert	= 38, 7
	1 x 1 Trypsin-Lösung, verdünnt 1:1 mit NaCl
idem	= 44, 4

Kommentar: In Zeile 1 bemerkenswerte Verlängerung im Gegensatz zu Normalplasma (s. S. 55). - In Zeile 2 und 3 tritt erstmalig eine, in früheren Experimenten vermisste, Verkürzung nach Trypsin-Zusatz auf.

	1 x 1 normaler Liquor cerebrospin.
A (32, 5)	= 32, 0

	1 x 1 Liquor meningitis serosae
Idem	= 22, 0

Kommentar: Deutliche Verkürzung durch Meningitis-Liquor.

	1 x 1 Pleuratranssudat [x] (citr. 2:10)
A (40, 5)	= 36, 7
	1 x 1 Pleuratranssudat (citr. 4:10)
idem	= 38, 8
	1 x 1 Pleuratranssudat, defibriniert
idem	= 38, 5

Kommentar: Jeweils, wenn auch nur leichte, Verkürzung.

	4 x 1 Pleuraexsudat
A (48, 0)	= 30, 0
	9 x 1 Pleuraexsudat
idem	= 32, 0

Kommentar: Jeweils deutliche Verkürzung.

	1 x 1 Ascites-Flüssigkeit [xx]
A (43, 0)	= kürzer als 40, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 29) von MARX.

	1 x 1 Muttermilch
A (75, 0 !)	= 115, 0
	9 x 1 Muttermilch
idem	= 140, 0

Kommentar: Keine Verkürzung.

	1 x 1 Normal-Urin, hellfarben
A (40, 5)	= 61, 3

[x] HEILMEYER schreibt 1951 12): "Manche fibrinogenhaltigen Transsudate, besonders Hydrocelenflüssigkeit, gerinnen nicht, weil das nur im Blutserum enthaltene Thrombin fehlt. Es tritt sofort Gerinnung ein, wenn etwas Blut hinzukommt".

[xx] Diese hatte einen Prothrombinzeitwert von 80, 0. Der betreffende Patient war ein junger Mann mit concretio pericardii.

	1 x 1 Normal-Urin 10%ig in Aqua dest.
idem	= 40, 1
	1 x 1 Schrumpfnierenurin
idem	= 74, 4
	1 x 1 Schrumpfnierenurin 10%ig in Aqua dest.
idem	= 40, 6
	1 x 1 Nephrose-Urin
idem	= 97, 3
	1 x 1 Nephrose-Urin 10%ig in Aqua dest.
idem	= 41, 4

Kommentar: Bemerkenswert ist die Wirkung des verdünnten Urins, der in Zeile 2 sogar eine minimale Verkürzung erzielt.

Placentarplasma

	1 x 1 NaCl physiol.
A (16, 0)	= 35, 2
B (16, 1)	= 24, 8
C (16, 4)	= 28, 6
D (19, 7)	= 29, 7
E (20, 5)	= 34, 4
F (20, 7)	= 36, 1
G (21, 4)	= 34, 1
H (21, 8)	= 35, 7
I (24, 0)	= 40, 0

Kommentar: Der Verzögerungseffekt ist relativ ungleichmässig.

	1 x 1 NaCl physiol.
A (--)	= --
B (17, 5)	= 27, 1
C (--)	= --
D (20, 4)	= 31, 1
E (22, 7)	= 39, 7
F (29, 0)	= 54, 3
G (--)	= --

A (16, 5) 2 Tage alt = --
B (17, 0) " " " = 27, 8
C (18, 2) " " " = 33, 9
D (--) " " " = --
E (--) " " " = --
F (29, 4) " " " = 55, 0
G (48, 4) " " " = 113, 3

A (17, 5) 3 Tage alt = 30, 4
B (19, 5) " " " = 30, 2
C (21, 5) " " " = 33, 3
D (24, 9) " " " = 43, 1
E (27, 1) " " " = 44, 3
F (--) " " " = --
G (54, 9) " " " = ü. 2'

A (18, 9) 4 Tage alt = 29, 1
B (22, 6) " " " = 38, 9
C (26, 5) " " " = 45, 2
D (26, 2) " " " = 37, 9
E (29, 2) " " " = 42, 3
F (31, 9) " " " = 64, 4
G (54, 4) " " " = ü. 2'

A (24, 0) 5 Tage alt = 41, 2
B (23, 0) " " " = 47, 9
C (--) " " " = --
D (29, 1) " " " = 50, 2
E (31, 8) " " " = 43, 5
F (31, 6) " " " = 59, 1
G (--) " " " = --

A (--) 6 Tage alt = --
B (--) " " " = --
C (30, 0) " " " = 46, 7
D (33, 1) " " " = 56, 7
E (34, 3) " " " = 49, 6
F (36, 5) " " " = 61, 3
G (100, 0) " " " = ü. 2'

A (27, 4) 7 Tage alt = 42, 0
B (--) " " " = --
C (29, 2) " " " = 43, 5
D (32, 2) " " " = 57, 2

E (31, 9) 7 Tage alt	= 54, 7
F (38, 6) " " "	= 68, 3
G (90, 1) " " "	= ü. 2'
A (26, 8) 8 Tage alt	= 41, 4
B (--) " " "	= --
C (31, 2) " " "	= 49, 1
D (--) " " "	= --
E (--) " " "	= --
F (37, 0) " " "	= 60, 2
G (127, 1) " " "	= ü. 2'
A (33, 8) 9 Tage alt	= 57, 0
B (--) " " "	= --
C (35, 4) " " "	= 54, 0
D (--) " " "	= --
E (--) " " "	= --
F (--) " " "	= --
G (98, 4) " " "	= ü. 2'
A (27, 7) 10 Tage alt	= 52, 0
B (--) " " "	= --
C (31, 9) " " "	= 46, 1
D (--) " " "	= --
E (--) " " "	= --
F (--) " " "	= --
G (70, 5) " " "	= 91, 1
A (24, 9) 11 Tage alt	= 37, 8

Kommentar: Die Alterung als solche zeigt bei jedem Plasma Unregelmässigkeiten; verfolge besonders Exemplar G. Mit Ausnahme von Exemplar B verhalten sich die Zumischungswerte ähnlich unregelmässig; hier ist vor allem auffallend der letzte NaCl-Mischungswert von Exemplar G.

	1 x 1 NaCl physiol.
a (17, 8) gealtert	= 30, 6
b (23, 4) "	= 37, 3
c (27, 7) "	= 55, 4

Kommentar: Ergebnis ohne Besonderheiten.

Hühnerplasma

	1 x 1 NaCl physiol.
A (11, 0) (Huhn)	= 14, 5
B (11, 0) (Küken)	= 15, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 50) von QUICK und STEFANINI.

Neue Gruppe von Zumischungen

Normalplasma

Verdünnungsreihe mit Ca-absorbiertem Normalplasma

A (12, 0)	0, 10 ccm	x 0, 00 ccm	Nopl--Ca	= 12, 0
(A behandelt mit	0, 09	0, 01	"	= 12, 0
"silicone"-Behälter-	0, 08	0, 02	"	= 12, 0
Technik.)	0, 07	0, 03	"	= 12, 0
	0, 06	0, 04	"	= 12, 0
	0, 05 !	0, 05 !	"	= 12, 0
	0, 04	0, 06	"	= 13, 0
	0, 03	0, 07	"	= 15, 0
	0, 02	0, 08	"	= 18, 0
	0, 01	0, 09	"	= 26, 0
	0, 00	0, 10	"	= ∞ (unendlich)

Kommentar: Experiment aus Arbeit 50) von QUICK und STEFANINI. Keine Verkürzung.

Verdünnungsreihe mit Ca-abs. No. plasma (vorher 12, 0)

a (71, 0) gealtert	100	x 00	Nopl--Ca	= 71, 0
	90	x 10	"	= 21, 0
	80	x 20	"	= 15, 5
	70	x 30	"	= 14, 0
	60	x 40	"	= 13, 0
	50	x 50!	"	= 12, 0!
	40	x 60	"	= 12, 0
	30	x 70	"	= 12, 0
	20	x 80	"	= 13, 0
	10	x 90	"	= 20, 0
	100	x 00	"	= 71, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 46) von QUICK und STEFANINI. Durchgehend Verkürzung.

Verdünnungsreihe mit Ca-abs. No. plasma (vorher 26, 0 gealtert)

a (71, 0) gealtert	100	x 00	Nopl--Ca	= 71, 0
	90	x 10	"	= 27, 0
	80	x 20	"	= 27, 5
	70	x 30	"	= 29, 0
	60	x 40	"	= 30, 0
	50	x 50 !	"	= 33, 0 !
	40	x 60	"	= 35, 0
	30	x 70	"	= 37, 0
	20	x 80	"	= 44, 0
	10	x 90	"	= 67, 0
	100	x 00	"	= 71, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 46) von QUICK und STEFANINI. Durchgehend Verkürzung, aber in anderer und weniger ausgeprägter Form als im vorhergehenden Experiment.

Normalplasma gealtert; zugemischt wird frisch abs. Nopl. 1 x 1

	x Ba	x Al	x Mg	x Catro	x Cafeu
a (16, 3)	= 22, 2	= 23, 0	= 32, 2	= --	= 23, 4
b (20, 5)	= --	= --	= --	= --	= 21, 5
c (21, 2)	= 20, 9	= --	= --	= --	= --
d (23, 8)	= --	= --	= --	= --	= 18, 7
e (26, 4)	= --	= --	= 18, 7	= --	= 29, 1
f (26, 9)	= --	= --	= 18, 1	= --	= 24, 8
g (28, 6)	= --	= --	= 18, 9	= --	= 25, 9
h (30, 1)	= --	= --	= 19, 8	= --	= 29, 6
i (31, 1)	= 20, 3	= --	= --	= --	= --
j (35, 8)	= 17, 0	= 31, 2	= --	= 17, 4	= 39, 0
k (37, 4)	= 17, 8	= --	= --	= --	= --
l (39, 0)	= 17, 4)	= 30, 9	= 14, 8	= --	= --
m (40, 1)	= 14, 6	= 33, 3	= 19, 8	= --	= --
n (41, 1)	= 18, 6	= 32, 8	= 15, 5	= --	= --
o (43, 0)	= 15, 8	= 34, 9	= 17, 3	= --	= --
p (77, 7)	= 20, 2	= --	= --	= --	= --
q (79, 3)	= 24, 9	= --	= --	= --	= --

Kommentar: Überwiegend Verkürzungen.

Nopl. wie eben; das zugemischte abs. Nopl. jetzt jeweils 8 Tage alt

	x Ba(8T)	x Al(8T)	x Mg(8T)	x Cafeu(8T)
j (35, 8)	= 31, 8	= 51, 7	= 73, 8	= 42, 0

Kommentar: Verkürzung nur mit Ba-abs. Plasma.

Nopl. wie eben; Verdünnungsreihe mit Nopl--Ba in NaCl physiol.

c (21, 2)	1 x 1 NaCl physiol.	= 28, 2
	1 x 1 Nopl--Ba 1% in NaCl	= 27, 8
	1 x 1 " " 5% " "	= 26, 4
	1 x 1 " " 10% " "	= 26, 3
	1 x 1 " " 25% " "	= 24, 6
	1 x 1 " " 50% " "	= 23, 8
	1 x 1 Nopl--Ba unverdünnt	= 20, 9

Kommentar: Verkürzung in letzter Zeile.

Nopl. wie eben; Verdünnungsreihe mit Nopl--Ba in NaCl physiol.

k (37, 4)	1 x 1 NaCl physiol.	= 62, 5
	1 x 1 Nopl--Ba 1% in NaCl	= 54, 4
	1 x 1 " " 5% " "	= 44, 0
	1 x 1 " " 10% " "	= 38, 2
	1 x 1 " " 25% " "	= 27, 3
	1 x 1 " " 50% " "	= 20, 8
	1 x 1 Nopl--Ba unverdünnt	= 17, 8

Kommentar: Verkürzung hier in den letzten drei Zeilen.

	9 x 1 Nopl--Ba
z (27, 0) gealtert	= 17, 0

Kommentar: Deutliche Verkürzung.

	1 x 1 Nopl--Ba
a (21, 4) gealtert	= 18, 5
b (24, 4) "	= 21, 1
c (25, 6) "	= 20, 1
d (30, 4) "	= 21, 6
e (43, 0) "	= 21, 6
f (43, 3) "	= 21, 0
g (50, 1) "	= 23, 4
h (50, 6) "	= 20, 7
i (etw5') "	= 24, 9
j (etw7') "	= 27, 1

Kommentar: Die Alterung dieser Exemplare geschah bei 37°. - Zumischung erzielt hier in jedem Fall eine Verkürzung.

	1 x 1 Nopl--Ba(1T) alt; dann defibriniert
a (26, 8) gealtert	= 21, 9
b (--) "	= --
c (30, 7) "	= 25, 8
d (39, 7) "	= 33, 7
e (50, 1) "	= 55, 3
f (39, 7) "	= 39, 2
g (50, 2) "	= 44, 6

Kommentar: Es handelt sich um die Exemplare aus dem vorigen Experiment, inzwischen einen Tag älter (Eis T°). - Die jetzt erprobte Zumischung erwirkt eine weniger starke Verkürzung im Durchschnitt; bei Exemplar e bleibt der Effekt überhaupt aus.

	1 x 1 Nopl--defibriniert mit Thrombin
a (34, 3) gealtert	= 24, 5

	1 x 1 Nopl--defibriniert [x] durch Hitze; 50°, 5'
idem	= 26, 0

	1 x 1 Nopl--defibriniert durch Hitze; 54°, 5'
idem	= 27, 4

Kommentar: Durchgehend Verkürzung.

Dicumarolpatientenplasma

Frische Exemplare; zugemischt wird abs. Nopl immer 1 x 1

	x Ba	x Al	x Mg	x Catro	x Cafeu
A (14, 1)	= 16, 7	= 22, 8	= 21, 2	= --	= 17, 6
B (16, 1)	= --	= --	= --	= --	= 19, 9
C (17, 0)	= 18, 1	= --	= --	= --	= --
D (21, 3)	= 22, 5	= --	= --	= --	= --
E (22, 8)	= 22, 0	= 26, 5	= --	= 22, 7	= 22, 6
F (24, 7)	= 31, 2	= --	= --	= --	= --
G (30, 2)	= 28, 2	= 39, 7	= --	= 28, 2	= 26, 6

Kommentar: Geringfügige Verkürzungen bei Exemplar E und G.

[x] WÖHLISCH 1) empfiehlt die Hitzedenaturierung von Fibrinogen mit 10 Min. 56°; es koaguliere bei 54°.

Zugemischt wird abs. Nopl. immer 1 x 1

	x Ba	x Al	x Mg	x Cafeu
a (23, 0) gealtert	= 34, 1	= 34, 9	= 41, 8	= 35, 8
b (29, 2) "	= --	= --	= --	= 35, 1

Kommentar: Keine Verkürzung.

	1 x 1 Nopl--defibriniert mit Thrombin
a (33, 1) gealtert	= 25, 8

	1 x 1 Nopl--defibriniert durch Hitze; 50°, 5'
idem	= 19, 4

	1 x 1 Nopl-defibriniert durch Hitze; 54°, 5'
idem	= 36, 8

Kommentar: In Zeile 3 keine Verkürzung; vgl. das entsprechende Experiment mit Normalplasma S. 65.

Ikterusplasma

Frische Exemplare; zugemischt wird abs. Nopl immer 1 x 1

	x Ba	x Al	x Catro	x Cafeu
A (15, 9)	= 15, 9	= 18, 7	= 16, 2	= 16, 4
B (18, 0)	= --	= --	= --	= 17, 6

Kommentar: Geringfügige Verkürzung bei Exemplar B.

Gealterte Exemplare; zugemischt wird abs. Nopl immer 1 x 1

	x Ba	x Al	x Mg	x Catro	x Cafeu
a (20, 2)	= 23, 6	= 25, 0	= 27, 5	= --	= 32, 9
b (25, 7)	= 29, 1	= 47, 7	= --	= 31, 9	= 62, 7

	x Ba (8T)	x Al (8T)	x Mg (8T)	x Cafeu (8 T)
b (25, 7)	= 38, 9	= 49, 3	= 50, 5	= 41, 1

Kommentar: Keine Verkürzung.

	1 x 1 Nopl--defibriniert mit Thrombin
a (37, 3) gealtert	= 30, 7

	1 x 1 Nopl--defibriniert durch Hitze; 50°, 5'
idem	= 26, 8

	1 x 1 Nopl--defibriniert durch Hitze; 54°, 5'
idem	= 43, 1

Kommentar: In Zeile 3 keine Verkürzung; vgl. die entsprechenden Experimente mit Normalplasma S. 65 bzw. Dicumarolpatientenplasma S. 66.

KA-Plasma und Analoga

Fall QUICKs à la OWREN

$$A\,(19,0) \qquad \frac{1 \times 1\ \text{Nopl--Ca}}{= 29,0}$$

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Keine Verkürzung.

Fall QUICKs à la OWREN

Verdünnungsreihe mit Ca-absorbiertem Normalplasma

A (21, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Nopl--Ca	= 21, 0
	0, 09	"	0, 01	"	= 23, 0
	0, 08	"	0, 02	"	= 24, 0
	0, 07	"	0, 03	"	= 25, 5
	0, 06	"	0, 04	"	= 27, 0
	0, 05 !	"	0, 05 !	"	= 38, 0
	0, 04	"	0, 06	"	= 55, 0
	0, 03	"	0, 07	"	= 70, 0
	0, 02	"	0, 08	"	= 290, 0
	0, 01	"	0, 09	"	= 600, 0
	0, 00	"	0, 10	"	= ∞

Kommentar: Experiment aus Arbeit 50) von QUICK und STEFANINI. - Keine Verkürzung.

Originalfall OWRENs

Verdünnungsreihe mit Al-absorbiertem Normalplasma

A (76, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Nopl--Al	= 76, 0
	99 %	x	1 %	"	= 46, 0
	98 %	x	2 %	"	= 42, 0
	95 %	x	5 %	"	= 37, 0
	0, 09 ccm	x	0, 01 ccm	"	= 32, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 26) von HAUSER. - Durchgehend Verkürzung bei den Zumischungsquanten.

Originalfall OWRENs

Verdünnungsreihe mit SEITZ-Filter-absorbiertem Normalplasma

A (73, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Nopl-SEITZ-filtriert	= 73, 0
	99 %	x	1 %	" "	= 42, 0
	98 %	x	2 %	" "	= 38, 0
	95 %	x	5 %	" "	= 32, 0
	0, 09 ccm	x	0, 01 ccm	" "	= 28, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 21) von OWREN. - Durchgehend Verkürzung bei den Zumischungsquanten.

Originalfall OWRENs

Verdünnungsreihe mit Thrombin-defibriniertem Normalplasma

A (73, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Nopl--defibriniert	= 73, 0
	99 %	x	1 %	"	= 46, 0
	98 %	x	2 %	"	= 40, 0
	95 %	x	5 %	"	= 33, 0
	0, 09 ccm	x	0, 01 ccm	"	= 29, 0

Verdünnungsreihe mit Hitze-defibriniertem (50°, 5') Normalplasma

A (73, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Nopl--defibriniert	= 73, 0
	99 %	x	1 %	"	= 68, 0
	98 %	x	2 %	"	= 67, 0
	95 %	x	5 %	"	= 66, 0
	0, 09 ccm	x	0, 01 ccm	"	= 65, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 21) von OWREN. - Durchgehend Verkürzung bei den Zumischungsquanten; bei Zusatz von Hitze-defibriniertem (50°, 5') Normalplasma allerdings in viel geringerem Ausmass.

Fall von HAUSER; Verdünnungsreihe mit Al-absorbiertem Normalplasma

A (172, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Nopl--Al	= 172, 0
	0, 08 ccm	x	0, 02 ccm	Nopl--Al	= 171, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 26) von HAUSER. - Keine Verkürzung.

Münchener Mangelfall KA; zugemischt wird abs. Nopl. immer 1 x 1

	x Ba	x Al	x Mg	x Cafeu
A (40, 0)	= 18, 0	= --	= --	= --
B (40, 4)	= 20, 5	= --	= --	= --
C (40, 5)	= 18, 4	= 28, 4	= 30, 5	= 19, 1

	x Ba (Trockenpräp; 1T-alt)	x3Cafeu(alt)	x4Cafeu(alt)
A (40, 0)	= 18, 0	= 26, 0	= 27, 4

	x Ba (9T alt)	x Ba (13T alt)
B (40, 4)	= 43, 9	= 47, 1

Kommentar: "3Cafeu (alt)" bzw. "4Cafeu (alt)" bedeuten - die betreffenden Normalplasmen waren vor der Absorption 3 bzw. 4 Tage gealtert. - Durchgehend Verkürzung, mit Ausnahme der Zumischungen in letzter Zeile.

Münchener Mangelfall KA — 1 x 1 Nopl--Ca; dann 56° Hitze, 2'

A (43, 0) = länger als 40, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 29) von MARX. - Keine Verkürzung.

Münchener Mangelfall KA — 1 x 1 Normalserum--Ba

A (40, 0) = 31, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 29) von MARX. - Verkürzung.

Trockenpräparat (8T-alt); zugemischt wird abs. Nopl immer 1 x 1

	x Al (1T-alt)	x Mg (1T-alt)	x Cafeu (1T-alt)
a (45, 4)	= 39, 4	= 22, 7	= 40, 5

Kommentar: Durchgehend Verkürzung.

Placentarplasma

Zugemischt wird abs. Nopl. immer 1 x 1

	x Ba	x Al	x Mg	x Catro	x Cafeu
A (16, 0)	= 23, 0	= 91, 0	= 73, 0	= --	= ü. 2'
B (16, 1)	= 20, 8	= 61, 0	= 43, 5	= --	= ü. 2'
C (16, 2)	= 19, 3	= --	= --	= --	= --
D (16, 4)	= 21, 8	= --	= --	= --	= ü. 2'
E (19, 7)	= 24, 0	= --	= --	= 38, 2	= 83, 6
F (20, 5)	= 28, 6	= 57, 5	= --	= 59, 0	= ü. 2'
G (21, 4)	= 32, 0	= --	= --	= --	= 64, 0
H (21, 8)	= 25, 7	= --	= --	= 31, 1	= 33, 0
I (24, 0)	= 31, 1	= 64, 7	= --	= 91, 5	= ü. 2'

	x Ba(1T-alt)	x Al (1T)	x Mg (1T)	x Cafeu (1T)
J (20, 7)	= 22, 5	= 54, 9	= 33, 7	= 67, 6

Kommentar: Keine Verkürzung. - Bezüglich der Werte unter der Kolonne "Cafeu" sei erinnert an die Ausführungen S. 38-39.

Neugeborenes, 3 Tage alt

	1 x 1 Nopl--Al
A (45, 0)	= 90, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 40) von QUICK. - Keine Verkürzung.

Gealterte Exemplare; zugemischt wird abs. Nopl immer 1 x 1

	x Ba	x Al	x Catro	x Cafeu
a (17, 8)	= 24, 1	= --	= --	=ü. 2'
b (23, 4)	= 29, 0	= 44, 0	= 43, 9	= ü. 2'
c (24, 5)	= 31, 7	= --	= --	= --
d (27, 7)	= 31, 5	= --	= --	= ü. 2'
e (29, 4)	= 26, 4	= --	= --	= --
f (95, 6)	= 83, 8	= --	= --	= --

	x Ba (8T-alt)	x Mg (8T-alt)	x Cafeu (8T-alt)
b (23, 4)	= 31, 5	= 66, 4	= 90, 8

Kommentar: Im allgemeinen keine Verkürzung - abgesehen von Exemplar e und f.

	1 x 1 Nopl--Ba
a (üb10') gealtert	= 38, 9

Kommentar: Alterung bei 37°. - Deutliche Verkürzung.

Kaninchenplasma

	1 x 1 Nopl--Ca
Frisches Exemplar	
A (9, 0)	= 7, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 46) von QUICK und STEFANINI. Verkürzung.

Hühnerplasma

Verdünnungsreihe mit Ca-absorbiertem Hühnerplasma (!)

A (11, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm Huhnpl--Ca	= 11, 0
	0, 09	x	0, 01 "	= 11, 0
	0, 08	x	0, 02 "	= 11, 0
	0, 07	x	0, 03 "	= 11, 0
	0, 06	x	0, 04 "	= 11, 0
	0, 05 !	x	0, 05 ! "	= 11, 5 !
	0, 04	x	0, 06 "	= 12, 0
	0, 03	x	0, 07 "	= 14, 0
	0, 02	x	0, 08 "	= 15, 0
	0, 01	x	0, 09 "	= 17, 0
	0, 00	x	0, 10 "	= ∞

Kommentar: Experiment aus Arbeit 50) von QUICK und STEFANINI. - Keine Verkürzung.

Frisches Exemplar	1 x 1 Huhnpl--Ca
A (11, 0) (Küken)	= 13, 5

Kommentar: Experiment aus Arbeit 50) von QUICK und STEFANINI. - Keine Verkürzung.

Neue Gruppe von Zumischungen.

Normalplasma

	1 x 1 Dicumarolpl. --Ba
a (31, 1) gealtert	= 16, 9
b (37, 4) "	= 19, 5
c (77, 7) "	= 14, 6
d (79, 3) "	= 18, 8

Kommentar: Durchgehend deutliche Verkürzung.

Nopl wie eben; Verdünnungsreihe mit Dicpl--Ba in NaCl physiol.

b (37, 4)	1 x 1 NaCl physiol.	= 62, 5
	1 x 1 Dicpl--Ba 1% in NaCl	= 55, 9
	1 x 1 " 5% " "	= 44, 0
	1 x 1 " 10% " "	= 37, 5
	1 x 1 " 25% " "	= 31, 8
	1 x 1 " 50% " "	= 24, 4
	1 x 1 Dicpl--Ba unverdünnt	= 19, 5

Kommentar: Verkürzung in letzten drei Zeilen.

	1 x 1 Dicumarolpl--Ba
a (21, 4) gealtert	= 18, 7
b (43, 3) "	= 19, 8
c (50, 1) "	= 17, 8

Kommentar: Durchgehend deutliche Verkürzung. - Alterung bei 37^{o}.

Zugemischt abs. KA-Plasma (Münchener Mangelfall)

	x Ba	x Al	x Mg	x Cafeu
a (18, 5) gealtert	= 22, 9	= 35, 8	= 44, 0	= 44, 2
b (19, 1) "	= 19, 5	= 34, 2	= 37, 1	= 27, 7
c (20, 9) "	= 24, 8	= 33, 3	= 46, 4	= 35, 4
d (31, 1) "	= 39, 0	= --	= --	= --
e (77, 7) "	= 31, 0	= --	= --	= --
f (79, 3) "	= 76, 5	= --	= --	= --

	x Ba(14T)	x Al(14T)	x Mg(14T)	xCafeu(14T)
g (16, 3) gealtert	= 42, 8	= 28, 9	= 36, 8	= 23, 0

Kommentar: Im allgemeinen keine Verkürzung - abgesehen von Exemplar e und f. (Exemplar e morphologisch schon verändert.)

	1 x 1 KA-Pl--Ba (Münchener Mangelfall)
a (21, 4) gealtert	= 26, 3
b (43, 3) "	= 45, 7
c (50, 1) "	= 57, 6

Kommentar: Alterung bei 37°. - Keine Verkürzung.

Subikterisch verfärbt; zugemischt abs. KApl (Münchener Mangelfall)

	x Ba	x Al	x Mg	x Cafeu
a (44, 0) gealtert	= 66, 2	= 101, 2	= 120, 3	= 53, 6

Kommentar: Keine Verkürzung.

Dicumarolpatientenplasma

Zugemischt abs. KApl (Münchener Mangelfall)

	x Ba(14T)	x Al(14T)	x Mg(14T)	x Cafeu(14T)
a (23, 0) gealtert	= 61, 1	= 35, 9	= 42, 0	= 45, 5

Kommentar: Keine Verkürzung.

Ikterusplasma

Zugemischt abs. KApl (Münchener Mangelfall)

	x Ba(14T)	x Al(14T)	x Mg(14T)	x Cafeu(14T)
a (20, 2) gealtert	= 63, 3	= 43, 8	= 62, 2	= 32, 8

Kommentar: Keine Verkürzung.

KA-Plasma und Analoga

Originalfall OWRENs

Verdünnungsreihe mit Al-absorbiertem Plasma des Orig.-Falls OWRENs

A (76, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	OWRENfallpl--Al	= 76, 0
	99 %	x	1 %	"	= 77, 0
	98 %	x	2 %	"	= 76, 0
	95 %	x	5 %	"	= 76, 0
	90 %	x	10 %	"	= 78, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 21) von OWREN. - Keine Verkürzung. (Dieses Experiment liegt u. a. der oben S. 10 zitierten OWRENschen Graphik zugrunde.)

Münchener Mangelfall KA	1 x 1 Dicumarolpl--Ba
A (40, 4)	= 17, 7

Kommentar: Deutliche Verkürzung.

Placentarplasma

	1 x 1 Dicumarolpl--Ba
A (16, 2)	= 17, 4
B (21, 4)	= 30, 2

Kommentar: Keine Verkürzung.

	1 x 1 Dicumarolpl--Ba
a (24, 5) gealtert	= 28, 0
b (29, 4) "	= 25, 7
c (95, 6) "	= 63, 5

Kommentar: Verkürzung bei Exemplar b und c.

	1 x 1 KApl--Ba (Münchener Mangelfall)
A (16, 2)	= 20, 3

Kommentar: Keine Verkürzung.

	1 x 1 KApl--BA (Münchener Mangelfall)
a (24, 5) gealtert	= 33, 6
b (29, 4) "	= 42, 2
c (95, 6) "	= 129, 4

Kommentar: Keine Verkürzung.

Neue Gruppe von Zumischungen.

Normalplasma

	1 x 1 Kaninchenpl--Ca
A (12, 0)	= 10, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 46) von QUICK und STEFANINI. Verkürzung.

Frisches Plasma; Verdünnungsreihe mit Ca-abs. Kaninchenplasma

A (12, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Kanpl--Ca	= 12, 0
("silicone"-	0, 09 !	x	0, 01 !	"	= 11, 5 !
Behälter-	0, 08	x	0, 02	"	= 11, 5
Technik)	0, 07	x	0, 03	"	= 11, 5
	0, 06	x	0, 04	"	= 11, 5
	0, 05 !	x	0, 05 !	"	= 12, 0 !
	0, 04	x	0, 06	"	= 13, 0
	0, 03	x	0, 07	"	= 15, 0
	0, 02	x	0, 08	"	= 18, 0
	0, 01 !	x	0, 09 !	"	= 40, 0 !
	0, 00	x	0, 10	"	= ∞

Kommentar: Experiment aus Arbeit 50) von QUICK und STEFANINI. - Geringfügige Verkürzung in den Zeilen 2 bis 5.

Frisches Plasma; Verdünnungsreihe mit Ca-abs. Kaninchenplasma

A (12, 5)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Kanpl--Ca	= 12, 5
("silicone"-	0, 09 !	x	0, 01 !	"	= 12, 0 !
Behälter-	0, 08	x	0, 02	"	= 12, 0
Technik)	0, 07	x	0, 03	"	= 12, 0
	0, 06	x	0, 04	"	= 12, 0
	0, 05 !	x	0, 05 !	"	= 12, 5 !
	0, 04	x	0, 06	"	= 13, 5
	0, 03	x	0, 07	"	= 15, 0
	0, 02	x	0, 08	"	= 20, 0
	0, 01 !	x	0, 09 !	"	= 28, 0 !
	0, 00	x	0, 10	"	= ∞

Kommentar: Experiment aus Arbeit 44) von QUICK und STEFANINI. - Geringfügige Verkürzung in den Zeilen 2 bis 5.

Gealtertes Plasma; Verdünnungsreihe mit Ca-abs. Kaninchenplasma

a (17, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Kanpl--Ca	= 17, 0
("silicone"	0, 09 !	x	0, 01 !	"	= 12, 5 !
Behälter-	0, 08	x	0, 02	"	= 12, 0
Technik)	0, 07	x	0, 03	"	= 12, 0
	0, 06	x	0, 04	"	= 12, 0
	0, 05 !	x	0, 05 !	"	= 13, 0 !
	0, 04	x	0, 06	"	= 14, 0
	0, 03	x	0, 07	"	= 16, 0
	0, 02	x	0, 08	"	= 19, 0
	0, 01 !	x	0, 09 !	"	= 26, 0 !
	0, 00	x	0, 10	"	= ∞

Kommentar: Experiment aus Arbeit 44) von QUICK und STEFANINI. - Verkürzung in den Zeilen 2 bis 8.

Gealtertes Plasma; (Glasbehälter) Verdünnungsreihe wie eben

b (13, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Kanpl--Ca	= 13, 0
	0, 09 !	x	0, 01 !	"	= 9, 0 !
	0, 08	x	0, 02	"	= 8, 0
	0, 07	x	0, 03	"	= 8, 0
	0, 06	x	0, 04	"	= 8, 0
	0, 05 !	x	0, 05 !	"	= 8, 5 !
	0, 04	x	0, 06	"	= 9, 0
	0, 03	x	0, 07	"	= 10, 0
	0, 02	x	0, 08	"	= 12, 0
	0, 01 !	x	0, 09 !	"	= 15, 0
	0, 00	x	0, 10	"	= ∞

Kommentar: Experiment aus Arbeit 44) von QUICK und STEFANINI. - Verkürzung in den Zeilen 2 bis 9.

Gealtertes Plasma; Verd. -Reihe wie eben (Kanpl 17 T. gealtert)

c (71, 0)	100 x 00	Kanpl (gealtert)--Ca	= 71, 0
	98 x 2	"	= 19, 0
	90 x 10 !	"	= 13, 0 !
	80 x 20	"	= 11, 0
	70 x 30	"	∓ 10, 0
	60 x 40	"	= 9, 5
	50 x 50 !	"	= 9, 5 !
	40 x 60	"	= 9, 5
	30 x 70	"	= 9, 5
	20 x 80	"	= 11, 0
	10 x 90 !	"	= 15, 0 !
	100 x 00	"	= 71, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 46) von QUICK und STEFANINI. - Verkürzung in den Zeilen 2 bis 11.

Gealtertes Plasma; Verd. -Reihe mit Ca-abs. Kaninchenplasma

c (71, 0)	100, 0	x 0, 0	Kanpl--Ca	= 71, 0
	99, 8	x 0, 2	"	= 20, 0
	99	x 1	"	= 15, 0
	98	x 2	"	= 10. 5
	90	x 10 !	"	= 8. 5 !
	80	x 20	"	= 8, 0
	70	x 30	"	= 7, 0
	60	x 40	"	= 7, 0
	50	x 50 !	"	= 7, 0 !
	40	x 60	"	= 7, 0
	30	x 70	"	= 8, 0
	20	x 80	"	= 9, 0
	10	x 90 !	"	= 11, 5 !
	100	x 0	"	= 71, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 46) von QUICK und STEFANINI. - Verkürzung in den Zeilen 2 bis 13.

	9 x 1	1 x 1	1 x 9 Kan--Ba
A (11, 6) frisch	= 10, 6	= 10, 1	= 17, 6
B (11, 9) "	= 10, 4	= 10, 3	= 15, 9
C (12, 3) "	= 10, 4	= 9, 7	= 14, 0
A (13, 0) 3 Tage alt	= 13, 3	= 13, 2	= 20, 6
B (13, 6) " " "	= 13, 9	= 13, 3	= 21, 1
C (12, 8) " " "	= 14, 4	= 13, 3	= 25, 5
A (15, 4) 5 Tage alt	= 10, 1	= 9, 9	= 15, 5
B (16, 4) " " "	= 7, 8	= 7, 2	= 16, 6
! C (13, 5)" " "	= 8, 4 !	= 9, 8	= 17, 1
A (19, 9) 7 Tage alt	= 10, 9	= 8, 9	= 16, 0
B (22, 5) " " "	= 8, 6	= 6, 9	= 11, 0
C (20, 1) " " "	= 11, 0	= 8, 4	= 16, 9
A (25, 2) 9 Tage alt	= 11, 0	= 10, 1	= 18, 2
B (32, 3) " " "	= 9, 0	= 6, 9	= 11, 0
C (25, 4) " " "	= 10, 6	= 8, 6	= 14, 9

Kommentar: Das bei verschiedenen Altersstufen zugemischte Ba-absorbierte Kaninchenplasma wurde jeweils frisch bereitet. - Die Werte bei den

3 Tage alten Plasmen - es wird dabei nur einmal (Exemplar B, Zumischung 1 x 1) eine geringfügige Verkürzung erzielt - sind wahrscheinlich durch eine artifizielle Verunreinigung des angewandten Kan--Ba-Plasmas zu erklären. - Eine weitere Einschränkung ist zu machen hinsichtlich des Exemplars C (5 Tage alt); der 9 x 1 Zumischungswert ist hierbei auffallenderweise kürzer als der 1 x 1 -Zumischungswert. Diese Unregelmässigkeit tritt bezeichnenderweise auf bei einem Exemplar, dessen Gerinnungsprodukt häufig nur ein Faden war, der selbst verhältnismässig langsam entstand. - Demnach fassen wir das Ergebnis generell zusammen: Durchgehend Verkürzungen bei 9 x 1 - und bei 1 x 1 -Zumischungsverhältnis, bei Verhältnis 1 x 9 Verkürzung ab 7 Tage Alterung der Ausgangsplasmen.

	9 x 1	1 x 1	1 x 9 Kan--Ba
A (19, 9) 7 Tage alt	= 9, 3	= 9, 2	= 17, 2
B (22, 5) " " "	= 7, 8	= 6, 4	= 11, 1
C (20, 1) " " "	= 10, 1	= 9, 1	= 16, 9

Kommentar: Gleiche Plasmen wie im vorigen Experiment. Das zugemischte Ba-absorbierte Kaninchenplasma wurde von einem anderen Kaninchen gewonnen. Die durchgehenden Verkürzungen entsprechen dem im vorigen Kommentar ausgedrückten Befund.

	9 x 1 Hundepl--Ca
A (12, 0)	= 12, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Keine Verkürzung.

	9 x 1 Hundepl--Ca
a (45, 0) gealtert	= 12, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Deutliche Verkürzung.

	1 x 1 Hundepl--Al
a (ü. 12, 0) gealtert	= 9, 0/10, 0

Kommentar: Experiment (von 1943!) aus Arbeit 44) von QUICK und STEFANINI. Verkürzung.

	9 x 1 Hundepl--Ca
a (67, 0)	= 12, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 25) von QUICK und CORNELL. - Deutliche Verkürzung.

Gealtertes Exemplar; Verdünnungsreihe mit Ca-abs. Hundeplasma

a (71, 0)	100	x	00	Hundepl--Ca	= 71, 0
	99	x	1	"	= 20, 0
	98	x	2	"	= 16, 0
	90	x	10	"	= 11, 0
	80	x	20	"	= 8, 5
	70	x	30	"	= 8, 5
	60	x	40	"	= 8, 5
	50	x	50 !	"	= 8, 5 !
	40	x	60	"	= 8, 5
	30	x	70	"	= 8, 5
	20	x	80	"	= 9, 5
	10	x	90	"	= 14, 0
	100	x	00	"	= 71, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 46) von QUICK und STEFANINI. - Verkürzung in den Zeilen 2 bis 12.

Gealtertes Exemplar; Verd. -Reihe wie eben (Hundepl. 17 T. alt)

a (71, 0)	100	x	00	Hundepl (gealtert)--Ca	= 71, 0
	90	x	10	"	= 22, 0
	80	x	20	"	= 17, 5
	70	x	30	"	= 17, 0
	60	x	40	"	= 16, 0
	50	x	50 !	"	= 15, 0 !
	40	x	60	"	= 15, 0
	30	x	70	"	= 15, 0
	20	x	80	"	= 17, 0
	10	x	90	"	= 24, 0
	100	x	00	"	= 71, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 46) von QUICK und STEFANINI. - Verkürzung in den Zeilen 2 bis 10.

A (20, 6)

$$\frac{1 \times 1 \text{ Rinderpl--Ba}}{= 22, 5}$$

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 74) von HOENE. - Keine Verkürzung.

a (67, 2)

$$\frac{1 \times 1 \text{ Rinderpl--Ba}}{= 17, 7}$$

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 74) von HOENE. - Deutliche Verkürzung.

Dicumarolpatienten

Blutexemplar	1 x 1 Kaninchenpl--Ba
a (ü. 2') gealtert	= 100, 2

Kommentar: Verkürzung.

Plasmaexemplare	1 x 1 Kaninchenpl--Ba
a (13, 9) gealtert	= 12, 3
b (14, 0) "	= 11, 5
c (14, 1) "	= 12, 2
d (26, 1) "	= 23, 0
e (26, 9) "	= 13, 2
f (28, 7) "	= 27, 5
g (46, 9) "	= 35, 2

	1 x 1 Kanpl--Ba (1T.)	1 x 1 Kanpl--Ba (2 T. alt)
a (13, 9) "	= 14, 6	= --
b (14, 0) "	= 14, 5	= --
c (14, 1) "	= 14, 7	= --
d (26, 1) "	= 28, 3	= 24, 0
e (26, 9) "	= 16, 2	= 15, 2
f (28, 7) "	= 35, 8	= 31, 3

Kommentar: Durchgehend Verkürzung bei Zumischung von frischem Ba-abs. Kaninchenplasma; bei 1 bzw. 2 Tage gealtertem Ba-abs. Kaninchenplasma erbrachte die Zumischung nur noch Verkürzung einmal von d und zweimal von Exemplar e.

	9 x 1 Hundepl--Ca
A (18, 0)	= 16, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Verkürzung.

Hypoprothrombinämiker R.F. (QUICK)
Frisches Exemplar; Verdünnungsreihe mit Ca-abs. Kaninchenpl.

A (16,0)	0,10 ccm	x	0,00 ccm	Kanpl--Ca	= 16,0
	0,09	x	0,01	"	= 15,0
	0,08	x	0,02	"	= 14,5
	0,07	x	0,03	"	= 15,0
	0,06	x	0,04	"	= 15,0
	0,05 !	x	0,05 !	"	= 16,0 !
	0,04	x	0,06	"	= 17,5
	0,03	x	0,07	"	= 18,5
	0,02	x	0,08	"	= 22,5
	0,01	x	0,09	"	= 30,0
	0,00	x	0,10	"	= ∞

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 44) von QUICK und STEFANINI. Verkürzung Zeile 2 bis 5.

Hypoprothrombinämiker R.F. (QUICK)
Gealtertes Exemplar; Verdünnungsreihe mit Ca-abs. Kaninchenplasma

a (30,0)	0,10 ccm	x	0,00 ccm	Kanpl--Ca	= 30,0
	0,09	x	0,01	"	= 10,0
	0,08	x	0,02	"	= 9,0
	0,07	x	0,03	"	= 8,0
	0,06	x	0,04	"	= 8,0
	0,05 !	x	0,05 !	"	= 8,5 !
	0,04	x	0,06	"	= 8,75
	0,03	x	0,07	"	= 9,0
	0,02	x	0,08	"	= 11,0
	0,01	x	0,09	"	= 17,0
	0,00	x	0,10	"	= ∞

Kommentar: Experiment aus Arbeit 44) von QUICK und STEFANINI. - Verkürzung in den Zeilen 2 bis 10.

Hypoprothrombinämiker R.F. (QUICK)

$$\text{a (24,0) gealtert} \qquad \frac{9 \times 1 \text{ Hundepl--Ca}}{= 16,0}$$

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Deutliche Verkürzung.

Fall QUICKs à la OWREN

Frisches Exemplar; Verdünnungsreihe mit Ca-abs. Kaninchenplasma

A (21, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Kanpl--Ca	= 21, 0
	0, 09	x	0, 01	"	= 19, 5
	0, 08	x	0, 02	"	= 19, 5
	0, 07	x	0, 03	"	= 20, 5
	0, 06	x	0, 04	"	= 21, 0
	0, 05 !	x	0, 05 !	"	= 22, 0 !
	0, 04	x	0, 06	"	= 23, 5
	0, 03	x	0, 07	"	= 24, 5
	0, 02	x	0, 08	"	= 35, 0
	0, 01	x	0, 09	"	= 53, 0
	0, 00	x	0, 10	"	= ∞

Kommentar: Experiment aus Arbeit 50) von QUICK und STEFANINI. - Verkürzung in den Zeilen 2 bis 4.

Fall QUICKs à la OWREN

Frisches Exemplar; Verdünnungsreihe mit Ca-abs. Kaninchenplasma

B (20, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Kanpl--Ca	= 20, 0
	0, 09	x	0, 01	"	= 19, 5
	0, 08	x	0, 02	"	= 19, 5
	0, 07	x	0, 03	"	= 20, 5
	0, 06	x	0, 04	"	= 21, 0
	0, 05 !	x	0, 05 !	"	= 22, 0 !
	0, 04	x	0, 06	"	= 23, 0
	0, 03	x	0, 07	"	= 26, 0
	0, 02	x	0, 08	"	= 35, 0
	0, 01	x	0, 09	"	= 53, 0
	0, 00	x	0, 10	"	= ∞

Kommentar: Experiment aus Arbeit 44) von QUICK und STEFANINI. - Verkürzung in den Zeilen 2 und 3.

Fall QUICKs à la OWREN

Gealtertes Exemplar; Verdünnungsreihe m. Ca-abs. Kaninchenplasma

a (37, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Kanpl--Ca	= 37, 0
	0, 09	x	0, 01	"	= 17, 5
	0, 08	x	0, 02	"	= 17, 0
	0, 07	x	0, 03	"	= 16, 0
	0, 06	x	0, 04	"	= 16, 5
	0, 05 !	x	0, 05 !	"	= 16, 5 !
	0, 04	x	0, 06	"	= 18, 5
	0, 03	x	0, 07	"	= 21, 0
	0, 02	x	0, 08	"	= 28, 0
	0, 01	x	0, 09	"	= 42, 0
	0, 00	x	0, 10	"	= ∞

Kommentar: Experiment aus Arbeit 44) von QUICK und STEFANINI. - Verkürzung in den Zeilen 2 bis 9.

Fall QUICKs à la OWREN

Person T. B.	9 x 1 Hundepl--Ca
A (20, 0)	= 19, 0
a (25, 0) gealtert	= 20, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 25) von QUICK und CORNELL. - In jedem Falle Verkürzung.

Fall QUICKs à la OWREN

Person B. B.	9 x 1 Hundepl--Ca
A (19, 0)	= 19, 5
a (24, 0) gealtert	= 19, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Hier Verkürzung nur im Falle des gealterten Exemplars.

Originalfall OWRENs

Verdünnungsreihe mit SEITZ-Filter-absorbiertem Rinderplasma

A (76, 0)	100, 00	x	0, 00	Rinderpl--SEITZ-filtr.		= 76, 0
	99, 75	x	0, 25	"	"	= 38, 0
	99, 5	x	0, 5	"	"	= 32, 0
	99	x	1	"	"	= 25, 0
	98	x	2	"	"	= 24, 0
	95	x	5	"	"	= 20, 0
	90	x	10	"	"	= 18, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 26) von HAUSER. - Durchgehend Verkürzung bei den Zumischungsquanten.

Originalfall OWRENs

Verdünnungsreihe mit Al-abs. Meerschweinchenplasma

A (76, 0)	100, 0	x	0, 00	Meerschw. Pl--Al	= 76, 0
	99, 5	x	0, 5	"	= 45, 0
	99	x	1	"	= 38, 0
	98	x	2	"	= 33, 0
	95	x	5	"	= 28, 0
	90	x	10	"	= 24, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 21) von OWREN. - (Experiment gehört zu Graphik oben S. 10). Verkürzung bei den Zumischungen.

HAUSERs Fall à la OWREN

Person B. M.	1 x 1 Rinderpl. --SEITZ-filtr.
A (57, 0)	= 31, 0
B (53, 0)	= 32, 0
a (61, 0) gealtert	= 33, 0

Person R. M.	1 x 1 Rinderpl. --SEITZ-filtr.
A (54, 0)	= 31, 0
B (52, 0)	= 28, 0
a (55, 0) gealtert	= 30, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 26) von HAUSER. Vgl. auch S. 12 bis 13 und dortige Fussnote. - Durchgehend Verkürzung.

Hypoprothrombinämiker von HAUSER

Verdünnungsreihe mit SEITZ-Filter-absorbiertem Rinderplasma

A (133, 0)	100, 0	x	00	Rinderpl--SEITZ-filtr.	= 133, 0
	95	x	5	" "	= 123, 0
	90	x	10	" "	= 123, 0
	80	x	20	" "	= 125, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 26) von HAUSER. - Die Werte werden vom Autor nicht als Verkürzung aufgefasst.

Hypoprothrombinämiker von HAUSER

Person R. H.	1 x 1 Rinderpl--SEITZ-filtr.
A (138, 0)	= 134, 0
B (164, 0)	= 179, 0
a (335, 0) gealtert	= 181, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 26) von HAUSER. - Verkürzung nur im Falle des gealterten Exemplares.

Münchner Mangelfall KA
Trockenpräparat; zugemischt wird abs. Hundeplasma immer 1 x 1

	x Ba	x Al	x Mg	x Cafeu
a (45, 3)	= 12, 8	= 18, 0	= 26, 2	= 32, 3

Kommentar: Durchgehend Verkürzung.

Münchner Mangelfall KA

Trockenpräparat	1 x 1 Rinderpl--SEITZ-filtr.
a (63, 0)	= 24, 0

Kommentar: Experiment von HAUSER. - Deutliche Verkürzung.

Münchner Mangelfall KA

Trockenpräparat	1 x 1 Rinderpl--Ba
a (61, 0)	= 12, 0

Kommentar: Deutliche Verkürzung.

Münchner Mangelfall KA

Exemplar wie eben	1 x 1 Rinderpl--Ba; dann defibriniert
a (61, 0) Trockenpräp.	= 15, 2

Kommentar: Zusätzliche Defibrinierung des zugemischten Ba-absorbierten Rinderplasmas mit Thrombin. - Deutliche Verkürzung.

Münchner Mangelfall KA
Exemplar wie eben; Verdünnungsreihe mit Ba-abs. Rinderplasma

a (61, 0) Trockenpräp.	9 x 1 Rinderpl--Ba unverdünnt	= 13, 8
	9 x 1 Rinderpl--Ba (1:100)	= 35, 0
	9 x 1 Rinderpl--Ba (1:1000)	= 50, 0
	9 x 1 Rinderpl--Ba (1:10 000)	= 55, 0

Kommentar: Experiment von MARX. - Durchgehend Verkürzung.

Münchner Mangelfall KA
Exemplar wie eben; Verd.-R. m. Ba-abs. Rinderpl. dann defibrin.

a (61, 0) Trockenpräp.	9 x 1 Rindpl--Ba-defibrin. unverd.	= 12, 0
	9 x 1 " " " (1:100)	= 17, 0
	9 x 1 " " " (1:1000)	= 25, 0
	9 x 1 " " " (1:10000)	= 31, 0

Kommentar: Experiment von MARX. - Durchgehend Verkürzung.

Placentarplasma

	9 x 1	1 x 1	1 x 9 Kanpl--Ba
A (--)	= --	= --	= --
B (17, 5)	= 14, 8	= 19, 0	= 44, 1
C (--)	= --	= --	= --
D (20, 4)	= 28, 9	= 25, 8	= 45, 3
E (22, 7)	= 24, 7	= 29, 8	= 53, 3
F (29, 0)	= 22, 4	= 43, 7	= ü. 2'
G (--)	= --	= --	= --
H (--)	= --	= --	= --
A (17, 0) 1 Tag alt	= 16, 0	= 18, 2	= 36, 4
B (--) " " "	= --	= --	= --
C (--) " " "	= --	= --	= --
D (--) " " "	= --	= --	= --
E (--) " " "	= --	= --	= --
F (--) " " "	= --	= --	= --
G (41, 1) " " "	= 39, 0	= 54, 5	= ü. 2'
H (ü. 5') " " "	= ü. 5'	= 51, 0 !	= 41, 4 !
A (16, 5) 2 Tage alt	= 15, 0	= 15, 6	= 31, 8
B (17, 0) " " "	= 15, 1	= 18, 3	= 42, 8
C (18, 2) " " "	= 20, 1	= 19, 5	= 47, 2
D (--) " " "	= --	= --	= --
E (--) " " "	= --	= --	= --
F (29, 4) " " "	= 31, 6	= 41, 1	= 57, 5
G (48, 4) " " "	= 52, 2	= 70, 1	= ü. 2'
A (17, 5) 3 Tage alt	= 16, 6	= 17, 2	= 39, 7
B (19, 5) " " "	= 17, 7	= 17, 5	= 35, 9
C (21, 5) " " "	= 19, 1	= 22, 7	= 89, 1
D (24, 9) " " "	= 20, 3	= 26, 8	= 84, 3
E (27, 1) " " "	= 20, 5	= 25, 3	= 57, 5
F (--) " " "	= --	= --	= --
G (54, 9) " " "	= 53, 0	= 59, 4	= ü. 2'
A (18, 9) 4 Tage alt	= 15, 4	= 17, 8	= 70, 3
B (22, 6) " " "	= 16, 0	= 18, 5	= 40, 4
C (26, 5) " " "	= 25, 8	= 28, 1	= 55, 5
D (26, 2) " " "	= 18, 7	= 25, 0	= 67, 3
E (29, 2) " " "	= 18, 9	= 26, 5	= 60, 1
F (31, 9) " " "	= 27, 1	= 37, 6	= 114, 0
G (54, 4) " " "	= 50, 0	= 66, 6	= ü. 2'

A (54, 0) 5 Tage alt	= 22, 2	= 27, 3	= 37, 0
B (23, 0) " " "	= 15, 6	= 18, 5	= 42, 1
C (--) " " "	= --	= --	= --
D (29, 1) " " "	= 21, 2	= 26, 2	= 58, 4
E (31, 8) " " "	= 21, 6	= 21, 5	= 46, 5
F (31, 6) " " "	= 31, 0	= 41, 3	= 114, 2
G (--) " " "	= --	= --	= --
A (--) 6 Tage alt	= --	= --	= --
B (--) " " "	= --	= --	= --
C (30, 0) " " "	= 15, 8	= 20, 9	= 43, 3
D (33, 1) " " "	= 19, 3	= 23, 5	= 57, 4
E (34, 3) " " "	= 20, 6	= 22, 4	= 64, 5
F (36, 5) " " "	= 27, 9	= 31, 3	= ü. 2'
G (100, 0) " " "	= 31, 8	= 45, 0	= ü. 2'
A (27, 4) 7 Tage alt	= 14, 6	= 16, 4	= 36, 5
B (--) " " "	= --	= --	= --
C (29, 2) " " "	= 14, 9	= 19, 1	= 46, 3
D (32, 2) " " "	= 16, 8	= 24, 5	= 59, 0
E (31, 9) " " "	= 17, 8	= 20, 9	= 36, 4
F (38, 6) " " "	= 28, 3	= 35, 6	= 114, 9
G (90, 1) " " "	= 35, 7	= 40, 2	= ü. 2'
A (26, 8) 8 Tage alt	= 13, 5	= 15, 1	= 33, 4
B (--) " " "	= --	= --	= --
C (31, 2) " " "	= 18, 6	= 18, 3	= 33, 1
D (--) " " "	= --	= --	= --
E (--) " " "	= --	= --	= --
F (37, 0) " " "	= 27, 8	= 34, 3	= 88, 3
G (127, 1) " " "	= 40, 7	= 48, 9	= ü. 2'
A (33, 8) 9 Tage alt	= 15, 5	= 15, 1	= 28, 9 !
B (--) " " "	= --	= --	= --
C (35, 4) " " "	= 17, 9	= 16, 8	= 39, 8
D (--) " " "	= --	= --	= --
E (--) " " "	= --	= --	= --
F (--) " " "	= --	= --	= --
G (98, 4) " " "	= 41, 8	= 48, 9	= ü. 2'
A (27, 7) 10 Tage alt	= 14, 0	= 14, 1	= 29, 5
B (--) " " "	= --	= --	= --
C (31, 9) " " "	= 14, 9	= 19, 4	= 38, 8
D (--) " " "	= --	= --	= --

E (--)	10 Tage alt	= --	= --	= --
F (--)	" " "	= --	= --	= --
G (70, 5)	" " "	= 29, 8	= 41, 3	= ü. 2'
A (24, 9)	11 Tage alt	= 12, 4	= 14, 9	= 33, 8

Kommentar: Das bei verschiedenen Altersgraden zugemischte Ba-absorbierte Kaninchenplasma wurde jeweils frisch bereitet. - Bezüglich der überraschenden Ergebnisse bei Exemplar H (1 Tag alt) sei hingewiesen auf den grösseren Kommentar S. 51. - Als Ergebnis der verschiedenen Zumischungsquanten finden wir: beim Verhältnis 9 x 1 gelegentliche Verkürzung schon bei frischem Plasma (Exemplar B), durchgehende Verkürzung, sobald die Plasmen 3 Tage alt sind; beim Verhältnis 1 x 1 gelegentliche Verkürzung bei 2 Tage altem Plasma (Exemplar A), durchgehende Verkürzung, sobald die Plasmen 6 Tage alt sind; beim Verhältnis 1 x 9 nur eine einmalige Verkürzung eines 9 Tage alten Plasmas (Exemplar A) - (vgl. Kommentar zum analogen Experiment mit Normalplasma S. 76.).

Exemplare wie eben.	1 x 1 Kaninchenpl--Ba
B (23, 0) 5 Tage alt	= 18, 5
	1 x 1 Kanpl--Ba (1 Tag alt)
F (29, 0) frisch	= 45, 3
C (18, 2) 2 Tage alt	= 19, 3
G (48, 4) 2 Tage alt	= 56, 9
C (21, 5) 3 Tage alt	= 23, 8
G (54, 9) 3 Tage alt	= 99, 5
B (23, 0) 5 Tage alt	= 16, 6
	1 x 1 Kanpl--Ba (2 Tage alt)
F (29, 0) frisch	= 41, 1
A (17, 5) 3 Tage alt	= 18, 1
C (21, 5) 3 Tage alt	= 23, 1
G (54, 9) 3 Tage alt	= 78, 1
A (18, 9) 4 Tage alt	= 20, 7
B (23, 0) 5 Tage alt	= 16, 8
	1 x 1 Kanpl--Ba (3 Tage alt)
A (18, 9) 4 Tage alt	= 21, 2
B (23, 0) 5 Tage alt	= 17, 4
	1 x 1 Kanpl--Ba (4 Tage alt)
B (23, 0) 5 Tage alt	= 17, 9

	1 x 1 Kanpl--Ba (6 Tage alt)
idem	= 18, 3
	1 x 1 Kanpl--Ba (7 Tage alt)
idem	= 26, 9
	1 x 1 Kanpl--Ba (8 Tage alt)
idem	= 19, 5
	1 x 1 Kanpl--Ba (9 Tage alt)
idem	= 21, 7

Kommentar: Verkürzungen treten nur auf beim 5 Tage alten Exemplar B. Das ansteigende Alter der zugemischten Ba-absorbierten Kaninchenplasmen wirkt sich im hier vorliegenden Zeitraum von 9 Tagen schrittweise auf die Intensität der Verkürzung aus (das 7 Tage alte Kanpl--Ba fällt aus der Reihe).

		1 x 1 Kanpl--Ba (frisch bereitet)
a (30, 4) gealtert	(9T)	= 16, 6
b (32, 0) "	(11T)	= 22, 5
c (38, 2) "	(11T)	= 23, 5
d (86, 2) "	(12T)	= 33, 0
e (40, 2) "	(14T)	= 20, 8

Kommentar: Durchgehend Verkürzung.

8. KREUZUNG IN VITRO VON PLASMA-EXEMPLAREN VERSCHIEDENER HERKUNFT

RHOADS und PANZER hatten schon 1939 75) gefunden - gemäss MARX 29) -, ".... dass steril bei Eisschranktemperatur alterndes Plasma verlängerte Prothrombinzeit bekam, die durch Zugabe kleinerer Mengen von Frischplasma wieder normalisierbar war".

Normalplasma
x Normalplasma

A (12, 0) frisch	x	a (33, 0)	gealtert	= 11, 5
idem	x	b (45, 0)	"	= 12, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 25) von QUICK und CORNELL. - Normalisierung.

A (12, 0) frisch x a (45, 0) gealtert = 12, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Normalisierung.

Hühnerplasma
x Hühnerplasma nach Vitamin-K-Mangeldiät
(Kükenplasma x Plasma von Vit. K-Mangelküken)

A (11, 0) x a (10 Min.) = 13, 5

Kommentar: Experiment aus Arbeit 50) von QUICK und STEFANINI. - Annähernd Normalisierung.

Huhnplasma; Verdünnungsreihe mit Plasma von Vit. K-Mangelküken

A (11, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm K-Mangelpl (10')	= 11, 0
	0, 09	x	0, 01 "	= 11, 0
	0, 08	x	0, 02 "	= 11, 0
	0, 07	x	0, 03 "	= 11, 0
	0, 06	x	0, 04 "	= 11, 0
	0, 05 !	x	0, 05 ! "	= 11, 5 !
	0, 04	x	0, 06 "	= 12, 00
	0, 03	x	0, 07 "	= 13, 5
	0, 02	x	0, 08 "	= 14, 0
	0, 01	x	0, 09 "	= 16, 0
	0, 00	x	0, 10 "	= 10 Min.

Kommentar: Experiment aus Arbeit 50) von QUICK und STEFANINI. - Weitgehend Normalisierung.

Normalplasma
x Dicumarolpatientenplasma

A (12, 0) x A (18, 0) frisch = 14, 0
idem x B (27, 0) " = 14, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Annähernd Normalisierung.

a (35, 8) gealtert	x	A (19, 4)	frisch	= 13, 8
idem	x	B (20, 7)	"	= 14, 8
idem	x	C (22, 8)	"	= 14, 7
idem	x	D (30, 2)	"	= 14, 8
b (66, 3) gealtert	x	E (17, 0)	frisch	= 16, 5
idem	x	F (21, 3)	"	= 18, 3
idem	x	G (24, 7)	"	= 20, 9

Kommentar: Durchgehend Unterschreiten beider Ausgangswerte.

Normalplasma
x Dicumarolplasma vom Hund

a (ü. 12, 0) gealtert x A (ü. 8, 0) frisch = 9, 0/10, 0

Kommentar: Experiment von 1943 aus Arbeit 44) von QUICK und STEFANINI. - Unterschreiten beider Ausgangswerte darf angenommen werden.

Normalplasma
x Ikterusplasma

A (12, 0) x A (48, 0) [x)] = 12, 5

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. Normalisierung.

a (35, 8) gealtert x A (15, 9) frisch = 13, 5
idem x a (25, 7) gealtert = 21, 7

Kommentar: Deutliches Unterschreiten beider Ausgangswerte.

Normalplasma
x KA-Plasma und Analoga
Normalplasma x Pl. des Falles von RHOADS und FITZ-HUGHS (vgl. S. 8)

A (12, 0) x A (über 12, 0) = 11, 5

Kommentar: Experiment aus Arbeit 25) von QUICK und CORNELL. - Normalisierung.

Normalplasma x Pl. vom Hypoprothrombinämiker R. F. (QUICKs)

A (12, 0) x A (16, 0) frisch = 13, 5
idem x a (45, 0) gealtert = 13, 5

Kommentar: Zeile 1 aus Arbeit 40) von QUICK, Zeile 2 aus Arbeit 25) von QUICK und CORNELL.

Normalplasma x Pl. vom Hypoprothrombinämiker R. F. (QUICKs)

a (32, 0) gealtert x A (16, 0) frisch = 13, 5
b (33, 0) " x idem = 13, 5

a (32, 0) " x a (24, 0) gealtert = 13, 5

Kommentar: Zeile 1 und 3 aus Arbeit 40) von QUICK, Zeile 2 aus Arbeit 25) von QUICK und CORNELL. - Durchgehend Unterschreiten beider Ausgangswerte.

x) 1947 25) wird erwähnt, dass der zugrundeliegende Ikterusfall schon 1938 untersucht wurde und dass dessen Gerinnungsdefekt durch Vitamin K geheilt werden konnte.

Normalplasma; Verdünnungsreihe m. Pl. v. Fall QUICKs à la OWREN

A (12, 0)	0, 10 ccm	x	0, 00 ccm	Mangelpl (21, 0)	= 11, 0
	0, 09	x	0, 01	"	= 11, 0
	0, 08	x	0, 02	"	= 11, 0
	0, 07	x	0, 03	"	= 11, 0
	0, 06	x	0, 04	"	= 11, 0
	0, 05 !	x	0, 05 !	"	= 11, 0 !
	0, 04	x	0, 06	"	= 11, 5
	0, 03	x	0, 07	"	= 12, 0
	0, 02	x	0, 08	"	= 13, 0
	0, 01	x	0, 09	"	= 14, 0
	0, 00	x	0, 10	"	= 21, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 50) von QUICK und STEFANINI. - Weitgehend Normalisierung.

Normalplasma x Pl. vom Fall QUICKs à la OWREN (Person B. B.)

A (12, 0)	x	A (19, 0) frisch	= 12, 0
idem	x	a (24, 0) gealtert	= 12, 0
a (19, 0) gealtert	x	A (19, 0) frisch	= 11, 5

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Normalisierung sogar in Zeile 3.

Normalplasma x Pl. vom Fall QUICKs à la OWREN (Person T. B.)

A (12, 0)	x	A (20, 0) frisch	= 11, 5
a (67, 0) gealtert	x	idem	= 11, 5

Kommentar: Experiment aus Arbeit 25) von QUICK und CORNELL. - Gleiches Ergebnis wie Zeile 1 und 3 des vorigen Experiments.

Normalplasma; Verdünnungsreihe mit Pl. v. Originalfall OWRENs

A (12, 0)	100 %	x	0 %	Mangelpl (74, 0)	= 12, 0
	10 %	x	90 %	"	= 22, 0
	5 %	x	95 %	"	= 27, 0
	2 %	x	98 %	"	= 32, 0
	1 %	x	99 %	"	= 38, 0
	0 %	x	100 %	"	= 74, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 26) von HAUSER.

Rinderplasma
x KA-Plasma und Analoga

Rinderplasma x Pl. von HAUSERs Fall à la OWREN

A (15, 0)	x	A (57, 0)	(Person B. M.)	= 24, 0
idem	x	B (54, 0)	(Person R. M.)	= 24, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 26) von HAUSER.

Rinderplasma x Pl. vom Hypoprothrombinämiker HAUSERs

A (15, 0)	x	A (138, 0)	= 25, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 26) von HAUSER.

Normalplasma
x KA-Plasma und Analoga

Normalplasma x Pl. von HAUSERs Fall à la OWREN

A (27, 0)	x	(B. M.)	A (57, 0)	= 32, 0
idem	x	"	B (53, 0)	= 30, 0
idem	x	"	a (61, 0) gealtert	= 26, 0 !
a (34, 0) gealtert	x	"	B (--) frisch	= --
idem	x	"	a (61, 0) gealtert	= 42, 0
A (27, 0)	x	(R. M.)	A (54, 0)	= 31, 0
idem	x	"	B (52, 0)	= 29, 0
idem	x	"	a (55, 0) gealtert	= 26, 0 !
a (34, 0) gealtert	x	"	B (52, 0) frisch	= 36, 0
idem	x	"	a (55, 0) gealtert	= 40, 0

Kommentar: Experiment aus Arbeit 26) von HAUSER. - Vollständige Normalisierung nur in den angemerkten Zeilen (3 und 8).

Normalplasma x Pl. vom Hypoprothrombinämiker HAUSERs

A (21, 0)	x	(R. H.)	A (138, 0)	= 31, 0
idem	x	"	B (164, 0)	= 32, 0
idem	x	"	a (335, 0) gealtert	= 32, 0
a (27, 0) gealtert	x	"	B (164, 0) frisch	= 30, 0
idem	x	"	a (335, 0) gealtert	= 36, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 26) von HAUSER.

A (21, 0)	100 %	x	0 %	Mangelpl (124, 0)	=	21, 0
	10 %	x	90 %	"	=	31, 0
	5 %	x	95 %	"	=	36, 0
	2 %	x	98 %	"	=	58, 0
	1 %	x	99 %	"	=	75, 0
	0 %	x	100 %	"	=	124, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 26) von HAUSER.

Rinderplasma
x KA-Plasma und Analoga

Rinderplasma x Pl. vom Münchner Mangelfall KA

A (15, 0) x a (63, 0) Trockenpräparat = 16, 0

Kommentar: Experiment durchgeführt von HAUSER. - Normalisierung.

Hundeplasma
x KA-Plasma und Analoga

Hundeplasma x Pl. vom Münchner Mangelfall KA

a (8, 5) gealtert x a (45, 3) Trockenpräparat = 9, 0

Kommentar: Der Frischwert des Hundeplasmas war 7, 5.

Normalplasma
x KA-Plasma und Analoga

Normalplasma x Pl. vom Münchner Mangelfall KA

A (14, 0) x a (63, 0) Trockenpräparat = 15, 0

Kommentar: Experiment durchgeführt von HAUSER. - Normalisierung.

A (14, 4) x A (40, 4) frisch = 17, 0

Kommentar: Deutliche Annäherung an Normalwert.

a (26, 0) gealtert	x	A (43, 0) frisch	= 23, 0
b (41, 0) "	x	idem	= 23, 0
c (ü. 14, 0) "	x	a (ü. 40, 0) gealtert	= unter 40, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 29) von MARX. - Unterschreiten beider Ausgangswerte in den Zeilen 1 und 2; bei Zeile 3, die dem

Textteil entnommen wurde, kann darüber nicht entschieden werden, da der Wert des Normalplasmas nicht bekannt ist.

Normalpl. (subikterisch verfärbt) x Pl. v. Münchner Mangelfall KA

a (44, 0) gealtert x A (40, 5) frisch = 38, 0

Kommentar: Geringfügiges Unterschreiten beider Ausgangswerte.

Normalplasma x Pl. vom Münchner Mangelfall KA

a (19, 0) gealtert	x	A (35, 9) frisch	= 22, 0
b (21, 5) "	x	idem	= 21, 5
c (29, 5) "	x	idem	= 34, 0
d (18, 5) "	x	B (40, 5) frisch	= 19, 2
e (19, 1) "	x	idem	= 20, 0
f (20, 9) "	x	idem	= 20, 7 (!)
g (23, 0) "	x	C (40, 4) frisch	= 25, 6
h (25, 4) "	x	idem	= 27, 6
i (31, 0) "	x	idem	= 33, 5
j (31, 1) "	x	idem	= 32, 7
k (77, 7) "	x	idem	= 26, 1 (!)
l (79, 3) "	x	idem	= 52, 2
a (21, 4) gealtert bei $37^{o}T^{o}$	x	idem	= 22, 6
b (25, 6) "	x	idem	= 26, 4
c (30, 4) "	x	idem	= 31, 1
d (43, 0) "	x	idem	= 40, 8
e (43, 3) "	x	idem	= 36, 3 (!)
f (50, 1) "	x	idem	= 46, 3

Kommentar: Unterschreiten beider Ausgangswerte nur in den angemerkten Zeilen; dabei fiel das Normalplasma k dadurch auf, dass das Gerinnungsprodukt bei Feststellung des Primärwertes (77, 7) nur ein Faden war.

Normalplasma
x Placentarplasma

a (20, 1)	gealtert	x A (19, 7)	frisch		= 19, 65
b (20, 5)	"	x B (20, 7)	"		= 17, 8
c (21, 2)	"	x A (19, 7)	"		= 19, 6
d (23, 8)	"	x B (20, 7)	"		= 17, 6
e (35, 8)	"	x C (20, 5)	"		= 14, 7
idem		x D (24, 0)	"		= 15, 0
f (20, 8)	"	x a (22, 7)	gealtert	(1 T.)	= 19, 9
g (25, 2)	"	x idem			= 21, 9
h (32, 1)	"	x idem			= 21, 8
e (35, 8)	"	x b (18, 4)	"	(2 T.)	= 18, 6 (!)
idem		x c (38, 1)	"	(8 T.)	= 32, 9
idem		x d (34, 0)	"	(9 T.)	= 19, 5
idem		x e (23, 4)	"	(11 T.)	= 18, 9

Kommentar: Durchgehend Unterschreiten beider Ausgangswerte mit Ausnahme der angemerkten Zeile.

Normalplasma
x Neugeborenenplasma

Normalplasma x Pl. eines 3 Tage alten Säuglings

A (12, 0)	frisch	x	A (45, 0) frisch	= 12, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Die Gerinnungsverzögerung im Neugeborenenplasma verursacht durch Vitamin-K-Mangel. Das Ergebnis der Kreuzung ist vollständige Normalisierung.

Neue Gruppe von Kreuzungen.

Dicumarolpatientenplasma
x Dicumarolpatientenplasma

A (22, 8)	frisch	x	B (30, 2) frisch	= 25, 1

Kommentar: Kein Unterschreiten beider Ausgangswerte.

Dicumarolpatientenplasma
x Ikterusplasma

A (22, 8) frisch	x	A (15, 9) frisch	= 16, 2
B (30, 2) "	x	idem	= 18, 4
A (22, 8) "	x	a (25, 7) gealtert	= 20, 8
B (30, 2) "	x	idem	= 21, 0

Kommentar: Unterschreiten beider Ausgangswerte in den Zeilen 3 und 4.

Dicumarolpatientenplasma
x KA - Plasma und Analoga

Dicum-plasma x Pl. vom Münchner Mangelfall KA

A (13, 5) frisch	x	A (40, 4) frisch	= 14, 0 !
B (17, 6) "	x	idem	= 16, 5
C (22, 0) "	x	idem	= 15, 6
a (15, 0) gealtert	x	idem	= 15, 4 !
b (22, 9) "	x	idem	= 20, 0
c (23, 5) "	x	idem	= 19, 9
D (20, 8) frisch	x	a (44, 6) gealtert	= 16, 3

Kommentar: Durchgehend Unterschreiten beider Ausgangswerte mit Ausnahme der Zeilen 1 und 4 (!).

Münchner Mangelf. KA; Verd. -R. m. Dicumarolplasma in Aqua dest.

a (44, 6) alt	1 x 1 Aqua dest.		= 50, 9
	1 x 1 A (23, 5) - 1%	in Aqua dest.	= 39, 6
	1 x 1 idem 5%	" "	= 28, 8
	1 x 1 idem 10%	" "	= 23, 4
	1 x 1 idem 25%	" "	= 19, 4
	1 x 1 idem 50%	" "	= 16, 9
	1 x 1 idem unverdünnt		= 16, 4

Kommentar: Unterschreiten beider Ausgangswerte in den Zeilen 4 bis 7.

Münchner Mangelf. KA; Verd. -R. m. Dicumarolplasma in NaCl physiol.

a (44, 6) alt	1 x 1 NaCl physiol.	= 51, 6
	1 x 1 A (23, 5) - 1% in NaCl	= 44, 2
	1 x 1 idem 5% " "	= 25, 7
	1 x 1 idem 10% " "	= 21, 2
	1 x 1 idem 25% " "	= 18, 8
	1 x 1 idem 50% " "	= 16, 5
	1 x 1 idem unverdünnt	= 16, 4

Kommentar: Unterschreiten beider Ausgangswerte in den Zeilen 4 bis 7.

Dicumarolplasma vom Kaninchen [x)]
x KA-Plasma und Analoga

Dicum-Kaninchenpl x Pl. vom Münchner Mangelfall KA
A (167, 0) frisch x A (43, 0) frisch = 14, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 29) von MARX. Deutliches Unterschreiten beider Ausgangswerte.

Dicumarolpatientenplasma
x KA-Plasma und Analoga

Dicum-Plasma x Pl. vom Hypoprothrombinämiker QUICKs
A (18, 0) frisch x A (16, 0) frisch = 16, 5

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Keine Verkürzung.

Dicum-Plasma x Pl. v. Fall QUICKs à la OWREN (Person B. B.)
A (18, 0) frisch x A (19, 0) frisch = 14, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Deutliches Unterschreiten beider Ausgangswerte.

x) BAYERLE und MARX 76) sahen bei Kaninchen nach Gabe von hohen Dicumaroldosen Fälle von Aprothrombinämie. Dabei blieben folgende Gerinnungsprobenansätze 2 Tage lang ungeronnen: Nativvollblutmethode, Oxalatplasma-Ansatz (nach DYCKERHOFF, GOOSSENS und SCHWANDTKE 1939) sowie die QUICK-Methode. Eines der Kaninchen bekam eine unstillbare Blutung an der Punktionsstelle (Ohrvene).

Dicumarolpatientenplasma
x Placentarplasma

A (19, 4) frisch	x	A (20, 5) frisch	= 21, 4
idem	x	B (24, 0) "	= 20, 5
B (20, 7) "	x	idem	= 19, 1 !
idem	x	A (20, 5) "	= 19, 4 !
C (22, 8) "	x	B (24, 0) "	= 20, 5 !
idem	x	A (20, 5) "	= 19, 6 !
D (24, 9) "	x	C (20, 7) "	= 18, 6 !
E (30, 2) "	x	A (20, 5) "	= 23, 9
idem	x	B (24, 0) "	= 23, 2 !
F (33, 4) "	x	D (19, 7) "	= 19, 9

Kommentar: Geringfügiges Unterschreiten beider Ausgangswerte in den angemerkten Zeilen.

A (24, 5) frisch	9 x 1	A (23, 0) frisch	= 22, 7 !
idem	1 x 1	idem	= 19, 4 !
idem	1 x 9	idem	= 20, 0 !

Kommentar: Unterschreiten der Ausgangswerte bei jedem Kreuzungsverhältnis.

E (30, 2) frisch	x	a (18, 4) gealtert	(2 T.)	= 20, 2
idem	x	b (38, 1) "	(8 T.)	= 22, 3 !
idem	x	c (34, 0) "	(9 T.)	= 29, 1 !
idem	x	d (23, 4) "	(11 T.)	= 23, 3 !
a (29, 2) gealtert	x	E (16, 0) frisch		= 18, 6
idem	x	F (16, 1) "		= 18, 0
idem	x	G (16, 4) "		= 19, 8
b (36, 3) "	x	D (19, 7) "		= 23, 6
c (35, 0) "	x	H (25, 0) "		= 18, 3 !
a (29, 2) "	x	e (17, 8) gealtert		= 19, 5
idem	x	f (27, 7) "		= 27, 8
d (40, 4) "	x	g (22, 7) "		= 24, 8

Kommentar: Zeile 9 entnommen aus Arbeit 29) von MARX. - Unterschreiten beider Ausgangswerte in den Zeilen 2, 3, 4 und 9.

Icterusplasma
x Icterusplasma

A (15, 9) frisch	x	a (25, 7) gealtert	= 16, 6

Kommentar: Starke Annäherung an Ausgangswert A.

Icterusplasma x KA-Plasma und Analoga

Icterusplasma; Verd.-R. mit Plasma vom Originalfall OWRENs

A (40, 0)	100 %	x	0 %	Mangelpl (74, 0)	= 40, 0
	10 %	x	90 %	"	= 21, 0
	5 %	x	95 %	"	= 24, 0
	2 %	x	98 %	"	= 29, 0
	1 %	x	99 %	"	= 34, 0
	0 %	x	100 %	"	= 74, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 21) von OWREN. - Unterschreiten der Ausgangswerte bei jedem Kreuzungsverhältnis.

Icterusplasma x Pl. vom Münchner Mangelfall KA

A (16, 0) frisch[x)]	x	A (43, 0) frisch	= 14, 0
B (17, 0) "	x	idem	= 12, 5
C (19, 0) "	x	idem	= 18, 2
D (20, 0) "	x	idem	= 19, 0
E (21, 0) "	x	idem	= 17, 0
F (31, 0) "	x	idem	= 19, 8

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 29) von MARX. - Durchgehend Unterschreiten beider Ausgangswerte.

A (16, 3) frisch	x	a (44, 6) gealtert	= 18, 6
B (22, 5) "	x	idem	= 17, 2 !
a (13, 8) gealtert	x	A (40, 4) frisch	= 15, 5
b (14, 2) "	x	idem	= 15, 5
c (19, 9) "	x	a (44, 6) gealtert	= 20, 6

Kommentar: Unterschreiten beider Ausgangswerte in Zeile 2.

x) Die Plasmaexemplare stammen von Personen mit folgenden Erkrankungen; A - Myeloische Leukämie, B - Parenchymikterus, C - Stauungsikterus mit schwerer Myodegeneratio und Poikilosklerodermie, D - Hepatitis epidemica, E - Teilverschlussikterus, F - völliger Gallengangsverschluss.

Münchner Mangelf. KA; Verd. -R. mit Ikterusplasma in Aqua dest.

a (44, 6) alt	1 x 1 Aqua dest.	= 53, 5
	1 x 1 A (22, 2) 1% in Aqua dest.	= 54, 5
	1 x 1 idem 5% " "	= 53, 8
	1 x 1 idem 10% " "	= 52, 9
	1 x 1 idem 25% " "	= 46, 8
	1 x 1 idem 50% " "	= 43, 3
	1 x 1 idem unverdünnt	= 20, 1 !

Kommentar: Unterschreiten beider Ausgangswerte nur in Zeile 7.

Münchner Mangelf. KA; Verd. -R. m. Ikterusplasma in NaCl physiol.

a (44, 6) alt	1 x 1 NaCl physiol.	= 61, 7
	1 x 1 A (22, 2) 1% in NaCl	= 55, 9
	1 x 1 idem 5% " "	= 45, 8
	1 x 1 idem 10% " "	= 37, 0
	1 x 1 idem 25% " "	= 33, 1
	1 x 1 idem 50% " "	= 22, 2
	1 x 1 idem unverdünnt	= 19, 8 !

Kommentar: Unterschreiten beider Ausgangswerte nur in Zeile 7.

Ikterusplasma
x Placentarplasma

A (15, 0) frisch	x A (20, 5) frisch		= 16, 4
idem	x B (24, 0) "		= 17, 2
B (18, 0) "	x C (20, 7) "		= 15, 4 !
C (18, 5) "	x D (19, 7) "		= 18, 7
D (21, 7) "	x idem		= 20, 5
a (22, 7) gealtert	x idem		= 21, 0
b (25, 7) "	x A (20, 5) "		= 27, 4
idem	x B (24, 0) "		= 24, 0
idem	x a (18, 4) gealtert	(2 T.)	= 23, 8
idem	x b (38, 1) "	(8 T.)	= 30, 8
idem	x c (34, 0) "	(9 T.)	= 28, 1
idem	x d (23, 4) "	(11 T.)	= 25, 0
c (29, 6) "	x e (22, 7) "		= 23, 8

Kommentar: Unterschreiten beider Ausgangswerte nur in Zeile 3.

KA-Plasma und Analoga
x Placentarplasma

Münchner Mangelfall KA x Placentarplasma

A (40, 4) frisch	x A (16, 2) frisch	= 15, 2 !
idem	x a (24, 5) alt	= 20, 6 !
B (40, 5) "	x b (22, 5) "	= 17, 5 !
idem	x c (23, 0) "	= 18, 5 !
A (40, 4) "	x d (17, 2) älter	= 18, 4
idem	x e (18, 0) "	= 18, 7
idem	x f (29, 4) "	= 32, 0
idem	x g (41, 4) ältest	= 42, 2
idem	x h (46, 8) "	= 42, 9
idem	x i (95, 6) "	= 52, 0
a (36, 5) gealtert	x B (25, 0) frisch	= 16, 5 !
b (49, 0) "	x j (61, 0) gealtert	= 39, 0 !

Kommentar: Unterschreiten beider Ausgangswerte in den angemerkten Zeilen.

KA-Plasma und Analoga
x Ka-Plasma und Analoga

Pl. v. Hypoprothrombinämiker QUICKs
x Pl. v. Hypoprothrombinämiker QUICKs (gealtert)

A (16, 0) frisch	x a (24, 0) gealtert	= 16, 0

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Normalisierung.

Pl. v. Hypoprothrombinämiker QUICKs
x Pl. vom Fall QUICKs à la OWREN (Person B. B.)

A (16, 0) frisch	x A (19, 0) frisch	= 13, 5

Kommentar: Experiment entnommen aus Arbeit 40) von QUICK. - Deutliches Unterschreiten beider Ausgangswerte.

9. STELLUNGNAHME ZU DEN EXPERIMENTELLEN ERGEBNISSEN ALS DEM FUNDAMENT EINER ERWEITERTEN ENZYMATISCHEN GERINNUNGSTHEORIE

Ohne Zweifel gibt es in der modernen Medizin einen nicht unerheblichen Zusammenhang mit dem heute so sehr im Bewusstsein der Öffentlichkeit geltenden Gebiet der Naturwissenschaft und Technik. Wo aber Zusammenhänge vorliegen und - wie in unserem Falle - gern und wiederholt betont werden, besteht die Gefahr, Grenzen zu verwischen, die nicht verwischt werden dürfen. Eine solche Grenze verläuft zwischen der Medizin und der technischen Naturwissenschaft.

Uns scheint, dass es nicht ohne Nutzen für das Gerinnungsproblem ist, sich einmal darüber zu vergewissern, wo die Abgrenzung erkennbar wird zwischen Physiologie und Chemie. Konkret gesprochen: Ist der Vorgang, der sich bei der in-vitro-Gerinnung vor unseren Augen ereignet, ein physiologischer Ablauf oder eine chemische Reaktion?

Wir sind geneigt, die Frage aufgrund der Herkunft des Materials in der Retorte so zu beantworten: Es handelt sich um eine in vivo, d.h. uns unbekannt, entstandene Flüssigkeit, die im Glas zur Gerinnung kommt. Der Gerinnungsprozess ist also nicht zuletzt deshalb ein physiologischer Vorgang, weil uns etwaige korporelle Teilnehmer primär unbekannt sind.

In der Tat sind die von der klassischen Theorie vorgestellten vier Gerinnungsträger keine chemischen Individualitäten, sondern, genau besehen, physiologische Aktionssymbole:

$$\text{Prothrombin} + Ca^{++} + \text{Thrombokinase}$$
$$\text{Thrombin} + \text{Fibrinogen}$$
$$\text{Fibrin}$$

In diesem Schema gibt es, streng genommen, nur eine morphologische Realität: das Fibrin - alle anderen Faktoren stellen Wesenheiten dar, die mehr oder weniger stark mit dem Stigma des Hypothetischen gezeichnet sind, denn alle diese "Teilnehmer am Gerinnungsprozess" verdanken ihre Existenz zunächst nur einer gedanklichen Analyse. Die gedankliche Analyse ist, mit anderen Worten, hier die klassische Enzymtheorie.

Dass diese Auffassung einer fermentativen Einwirkung von Thrombin auf Fibrinogen eine Parallele hat in der Theorie der Milchgerinnung (Labferment; Kaseinogen), ist offenkundig und in diesem Zusammenhang deshalb erwähnenswert, weil eine Zeitgebundenheit des Denkens daran ersichtlich gemacht werden könnte. H. SCHMIDT verweist in einem anderen Zusammenhang 1950 77) auf P. EHRLICH sowie E. ABDERHALDEN und schreibt dann: "Sämtliche biologischen Leistungen ... sind Leistungen des lebenden Eiweiss, d.h. sämtliche Stoffumsätze nicht nur des enteralen, sondern auch paren-

teralen und intermediären Stoffwechsels ... sind ... ohne Ausnahme fermentativer Natur (BUTENANDT, FRIEDRICH-FREKSA)".

Ob diese zeitgemässe Protektion des Fermentbegriffes für eine bündige Erklärung des physiologischen Gerinnungsprozesses unersetzlich ist, können wir nicht entscheiden, es erhebt sich jedoch die Frage, wie weit und wie oft ein solcher Analogieschluss aus der Verdauungsphysiologie bei der Deutung gerinnungsphysiologischer Vorgänge zu Rate gezogen werden darf.

Schon bei der Verdauung, umso mehr bei der Gerinnung, geht es darum, das aktive Ferment sinnvoll und zielgerichtet einzusetzen und eine Schädigung des Organismus zu vermeiden. Aus einer solchen Vorstellung heraus jedenfalls wurde dem aktiven Thrombin das inaktive Prothrombin vorgeordnet, da ein reaktionsloses Nebeneinander von Thrombin und Fibrinogen in der Blutbahn diese zusätzliche Hypothese verlangte; der Vater des Prothrombin ist demnach ein physiologisch-gedanklicher Akt, keineswegs aber eine chemische Dringlichkeit.
In gewissem Sinne rückwärts tastend von der morphologischen Realität des Fibrins aus, gewinnt also die Physiologie des fermenttheoretischen Standpunktes zunächst das Fibrinogen und Thrombin, dann das Prothrombin. (Thrombokinase x) und Ca^{++} sollen in diesem Zusammenhang unbeachtet bleiben).

Vergegenwärtigen wir uns noch einmal das Gerinnungsschema nach OWREN von 1951 (s. S. 19/20), so finden wir an dem Vorgang der Fermentaktivierung des Prothrombin zum Thrombin zwei Plasmakörper beteiligt - Convertin und Accelerin -, die ihrerseits ebenfalls als Fermente mit entsprechenden Profermenten aufgefasst werden. Diese beiden Körper wären demnach Fermente mit der besonderen Aufgabe, ein anderes Ferment (Thrombin) aus seinem Proferment (Prothrombin) zu entwickeln. Es wird ihnen damit eine ähnliche Schlüsselposition eingeräumt wie einem Katalysator in einer chemischen Reaktion. - Wir wollen in diesem Zusammenhang auch noch einmal auf die diesbezüglichen Vorstellungen von SEEGERS hinweisen, die aus seinem Gerinnungsschema zu ersehen sind (s. S. 31).

OWREN postuliert beide physiologischen Körper aufgrund ganz analoger Beobachtungen:

a) Convertin 1951 (s. S. 19). Nachdem eine Mischung "isolierter" Gerinnungssubstanzen - Prothrombin, Faktor VI, Ca und Thrombokinase - nur eine

x) APITZ schreibt 1942 19): "Vorläufig wird man gut daran tun, sich unter Thrombokinase mehr eine Wirkung als einen Stoff vorzustellen, bei der möglicherweise sogar die Oberflächenentfaltung einen erheblichen Anteil hat".

langsame und unvollständige Thrombinbildung ergeben hatte, erfolgte die Thrombinbildung schnell nach Zusatz einer kleinen Menge Normalplasma. (2-Stufenmethode OWRENs).

b) Accelerin = Faktor V/VI 1947 (s. S. 10/11). Die Postulierung dieses, über die Zahl der klassischen vier Gerinnungsträger erstmals hinausgehenden, 5. Faktors wurde von uns oben genauer dargestellt; wesentlich war auch hierbei experimentell in vitro der Zusatz von Normalplasma, wodurch die Gerinnungszeit gewisser Plasmen beschleunigt werden konnte. (1-Stufenmethode QUICKs).

Wegen der Beschränkung unserer eigenen Experimente auf solche mit der 1-Stufenmethode QUICKs wollen wir im einzelnen nur zum Faktor-V-Postulat Stellung nehmen.

Es ist interessant zu wissen, dass das Phänomen als solches mindestens schon 1938 (QUICK s. S. 22) bzw. 1941 (RHOADS und FITZ-HUGHS s. S. 13) bekannt war. Darüberhinaus darf angenommen werden, dass man seit Aufkommen der QUICK-Methode auf diese Tatsache der beschleunigten Gerinnung nach Zumischung von Plasmamaterial zu einer Gerinnungsprobe bzw. bei Kreuzung von Plasmaexemplaren selbst gestossen ist, ohne dadurch zu einer wissenschaftlichen Bearbeitung im Sinne der chemisch-korpuskulären Klärung angeregt zu werden. Das ist, jedenfalls in grösserem Stile, erst von OWREN praktiziert worden.

Einige Bedenken, die sich diesem OWRENschen Verfahren einer chemistischen Deutung der genannten Phänomene gegenüber erheben, seien im folgenden festgehalten.

Unsere Bedenken sind im wesentlichen dahingehend zu verstehen, dass wir glauben, auf die nicht unbedeutende physikalische Komponente bei den Vorgängen der Gerinnung in vitro hinweisen zu müssen. D.h. die Beschleunigung der Gerinnungszeit (irgendeiner Methode) nach plasmatischen Zumischungen bzw. Kreuzungen muss keineswegs notwendigerweise der Erfolg einer grobchemischen oder fermentchemischen Addition sein, also das Ergebnis einer quantitativen Veränderung. Ebensogut kann unseres Erachtens eine physikalisch-qualitative Einwirkung und demnach Veränderung dem Phänomen zugrundeliegen.

Im gleichen Sinne ist unsere früher (s. S. 9) eingeflochtene Bemerkung zu verstehen über eine zu starke Erwartung hinsichtlich der numerischen Messkraft bei der QUICK-Methode [x].

[x] MARX hat schon in einer Arbeit von 1944 18) aus ähnlichen Gründen den Begriff des "Prothrombinpotentials" als Bezeichnung für das Methodenresultat geprägt; im gleichen Sinne haben verschiedene andere Autoren plädiert.

Ebenso sei bei dieser Gelegenheit hingewiesen auf die von OWREN durchgeführte Deutung eines vielleicht artspezifischen Effektes (s. S. 17, vgl. Graphik S. 10) mit rein quantitativen Vorstellungen; demnach unterscheidet sich Rinderplasma von Menschenplasma im wesentlichen nur durch ein Mehr an Faktor V/VI sive Accelerin.
Auf eine von OWREN in diesem Sinne durch Zusatz von Rinderplasma variierte 1-Stufenmethode wurde ebenfalls oben (s. S. 17/18) aufmerksam gemacht.
KOLLER, methodisch in der Nachfolge OWRENs, verlässt unseres Erachtens bei seiner Argumentation (s. S. 20) für einen Faktor VII geradezu schon das Gebiet der menschlichen Physiologie, insofern er seinen Faktor nur aus Rinderplasma, das bei seiner Methode zugesetzt wird, eruieren kann.

Es bliebe zu erklären und zu erläutern, wie im einzelnen die von uns gemeinte qualitative und deshalb in gewissem Sinne physikalische Modifikation des gerinnungsfähigen und gerinnungsbeteiligten Blutes bzw. Plasmas erfolgen könnte. - Uns zugänglich sind dafür vorerst nur folgende Argumente:

1. die grosse Bedeutung des Kontaktes als des gerinnungsauslösenden Momentes überhaupt,

2. die bei unseren zur Alterung aufgestellten Plasmaexemplaren beobachteten spontanen Gerinnungszeitverkürzungen (s. S. 51 - grösserer Kommentar). Diese traten auf ohne vorheriges Einbringen von gleich- oder andersartigem Plasma bzw. Plasmaabkömmlingen.

3. die Wirkung einer alleinigen CO_2-Durchleitung auf die Gerinnungszeit (s. S. 52/53).

4. glauben wir eine ganz allgemeine Erfahrung der Eiweissforschung zugunsten unserer Auffassung anführen zu dürfen - nämlich die Unmöglichkeit, vorerst nur funktionell-physiologisch definierte Eiweissfraktionen zu isolieren und mit solchen - wie vielfach behauptet wird, chemisch isolierten - Materialien zu operieren.

5. und abschliessend möchten wir der Überzeugung Ausdruck geben, dass vielleicht gerade der Vorgang der Thrombinbildung - die Beibringung des Fermentes Thrombin für das in vivo immer aktionsbereite Substrat Fibrinogen - in enger Verbindung steht mit einer gewissen Pluripotenz der Plasmaeiweisskörper. Einen Plasmaeiweisskörper - wie in unserem Falle das "Prothrombin" - aus dieser seiner indifferenten Bereitschaftsposition herauszuholen und zu "aktivieren", könnte unseres Erachtens ein Vorgang physikalischer Natur sein; wir vermuten hier eine direkte oder indirekte mikroelektrische Einwirkung.

Ein Versuch der näheren Aufklärung eines solchen Vorganges scheint uns, wenn seine Durchführung auch vielleicht schwierig ist, - verheissungsvoll.

Übersicht der in Kapitel 7 bzw. in Kapital 8 mitgeteilten Zumischungs- und Kreuzungsexperimente

(Kapitel 7)

Subjekt:	zugemischt wird:	Seite
Normalplasma	NaCl-physiol.	53
"	Aqua dest.	54
"	Veronalpuffer-Lösung	55
"	Trypsin-Lösung	55
Dicumarolpersonenpl.	NaCl physiol.	55
"	Aqua dest.	55
"	Trypsin-Lösung	55
Ikterusplasma	NaCl-physiol.	56
"	Aqua dest.	56
"	Trypsin-Lösung	56
KA-Pl und Analoga	NaCl-physiol.	56, 57
"	Aqua dest.	57
"	Veronalpuffer-Lösung	57
"	Trypsin-Lösung	57
"	Liquor cerebrospinalis	57
"	Pleuratranssudat	58
"	Pleuraexsudat	58
"	Ascitesflüssigkeit	58
"	Muttermilch	58
"	Urin	58
Placentarplasma	NaCl-physiol.	59, 60, 61
Hühnerplasma	NaCl-physiol.	62
NEUE GRUPPE		
Normalplasma	Normpl., absorbiert	62, 63, 64,
"	Normpl., abs., defibriniert	65
"	Normpl., defibriniert	65
Dicumarolpersonenpl.	Normpl., absorbiert	65, 66
"	Normpl., defibriniert	66
Ikterusplasma	Normpl., absorbiert	66
"	Normpl., defibriniert	66
KA-Pl. und Analoga	Normpl., absorbiert	67, 68, 69

KA-Pl. und Analoga	Normpl., defibriniert	68, 69
"	Normpl., abs., defibriniert	69
"	Normal-Serum, absorbiert	69
Placentarplasma x)	Normpl., absorbiert	69
Kaninchenplasma	Normpl., absorbiert	70
Hühnerplasma	Hühnerpl., absorbiert	70

NEUE GRUPPE

Normalplasma	Dicumarolpl., abs.	71
"	KA-Plasma, abs.	72
Dicumarolpersonenpl	KA-Plasma, abs.	72
Ikterusplasma	KA-Plasma, abs.	72
KA-Pl. und Analoga	Pl. v. Originalfall OWRENs, abs.	73
"	Dicumarolpl., abs.	73
Placentarplasma	Dicumarolpl., abs.	73
"	KA-Plasma, abs.	73

NEUE GRUPPE

Normalplasma	Kaninchenpl., abs.	74, 75, 76
"	Hundepl., abs.	77, 78
"	Rinderpl., abs.	78
Dicumarolpersonen-Blut	Kaninchenpl., abs.	79
Dicumarolpersonenplasma	Kaninchenpl., abs.	79
"	Hundepl., abs.	79
KA-Pl und Analoga	Kaninchenpl., abs.	80, 81, 82
"	Hundepl., abs.	82, 83, 84
"	Rinderpl., abs.	82, 83, 84
"	Meerschweinchenpl., abs.	83
"	Rinderpl., abs., defibriniert	84
Placentarplasma	Kaninchenpl., abs.	85, 86, 87, 88,

x) darunter einmal:

Neugeborenenplasma	Normpl., absorbiert	70

KREUZUNGEN MIT BETEILIGUNG VON NORMALPLASMEN

Normalplasma	x Normalplasma	88
Hühnerplasma	x Hühnerplasma	89
Normalplasma	x Dicumarolpersonenplasma	89
Normalplasma	x Dicumarolplasma vom Hund	90
Normalplasma	x Ikterusplasma	90
Normalplasma	x KA-Pl und Analoga	90, 91, 92, 93, 94
Rinderplasma	x KA-Pl und Analoga	92, 93
Hundeplasma	x KA-Pl und Analoga	93
Normalplasma	x Placentarplasma	95
Normalplasma	x Neugeborenenplasma	95

KREUZUNGEN OHNE BETEILIGUNG VON NORMALPLASMEN

Dicumarolpersonenpl	x Dicumarolpersonenpl	95
Dicumarolpersonenpl	x Ikterusplasma	96
Dicumarolpersonenpl	x KA-Pl und Analoga	96, 97
Dicpl. v. Kaninchen	x KA-Pl und Analoga	97
Dicumarolpersonenpl	x Placentarplasma	98
Ikterusplasma	x Ikterusplasma	98
Ikterusplasma	x KA-Pl und Analoga	99, 100
Ikterusplasma	x Placentarplasma	100
KA-Pl und Analoga	x Placentarplasma	101
KA-Pl und Analoga	x KA-Pl und Analoga	101

L I T E R A T U R

1) WÖHLISCH, E. "Fortschritte in der Physiologie der Blutgerinnung". - Erg. d. Physiol. biol. Chem. u. exper. Path. 43:174:1940.

2) MORAWITZ, P. Hofmeisters Beitr. Chem. Physiol. u. Path. 381:1904.

3) MORAWITZ, P. Erg. Physiol. 4:307:1905.

4) HOWELL, W. H. Am. J. Physiol. 35:474:1914.

5) MC LEAN, J. "The thromboplastic action of cephalin". Am. J. Physiol. 41:250:1916.

6) GROEDEL, F. M. "Antikoagulationsbehandlung der Herzkrankheiten". - Dtsch. Med. Wschr. 76:143:1951.

7) QUICK, A. J. "The prothrombin in hemophilia and in obstructive jaundice". J. Biol. Chem. 73:109:1935.

8) WARNER, E. D., BRINKHOUS, K. M., SMITH, H. P. "A quantitative study of blood clotting: Prothrombin fluctuations under experimental conditions". Am. J. Physiol. 114:667:1936.

9) SPOHN, K., PESCHEL, G. "Kritische Betrachtungen zur perkutanen Beeinflussbarkeit der Blutgerinnung durch Hirudoid". - Zschr. "Der Chirurg" 22:481:1951.

10) HARTERT, H., WALCH, E. Diskussionsbeitrag zum Thema: "Gibt es eine perkutane Thromboseprophylaxe?" - Dtsch. Med. Wschr. 77:508: 1952.

11) MARX, R. "Die Wirkungsart klinisch wichtiger Antikoagulantien". - Ärztl. Prax. 1:11:1949.

12) HEILMEYER, L. "Das Blut". - Monographie im Lb. d. spez. path. Physiol. 8. Aufl., G. Fischer, Jena 1951.

13) DAM, H., SCHÖNHEYDER, F. "A deficiency disease in chicks resembling scurvy". - Biochem. J. 28:1355:1934.

14) DAM, H. "The antihemorrhagic vitamin of the chick". - Biochem. J. 29:1273:1935.

15) BUTT, H.R., ALLEN, E.V., BOLLMANN, J.L.
Proc. Staff Meet. Mayo Clin., Rochester 16:388:1941

16) RHOADS, J.E., FITZ-HUGHS, T. jun.
"Idiopathic hypoprothrombinaemia - apparently unrecorded condition". - Am. J. Med. Sci. 202:662:1941.

17) OWREN, P.A. "Parahaemophilia - Haemorrhagic Diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor". - The Lancet, p. 446:1947.

18) MARX, R. "Von den Grenzen und dem Gebrauchswert der Methoden zur Bestimmung des Prothrombins im Blute". - Zschr. f. d. ges. exper. Med. 114:18:1944.

19) APITZ, K. "Die intravitale Gerinnung". - Monographie in Erg. Inn. Med. Kindhlkd. 61:1942.

20) OWREN, P.A. "Nye undersökelser over bloodets koagulasjon". - Proc. Norwegian Acad. Sci. 17:21:1944.

21) OWREN, P.A. Acta med. scand. 1947 - bzw.: "The coagulation of blood. - Investigations on a new clotting factor". - J. Chr. Gundersen, Oslo, 1947.

22) SEEGERS, W.H. "Factors in the control of bleeding". - Cincinnati J. of Med. 31:395:1950.

23) HAUSER, F. Ann. paed. 165:142:1945.

24) HAUSER, F. "Idiopathische Hypoprothrombinämie und hämorrhagische Diathese". - Schweiz. Med. Wschr. 15:324:1946.

25) QUICK, A.J., CORNELL
"Congenital Hypoprothrombinaemia and Pseudo-Hypoprothrombinaemia". - The Lancet, p. 379:1947.

26) HAUSER, F. "Idiopathische Hypoprothrombinämie versus Mangel an Faktor V". - Ann. paed., Separ. Vol. 174:1950.

27) QUICK, A.J. Am. J. Lab. clin. Med. 31:79:1946.

28) COVEY, J.A., COHEN, J.L., PAPPS, J.P.
"Idiopathic Hypoprothrombinemia". - Ann. Int. Med. 33:467:1950.

29) MARX, R. "Konstitutionelle Pseudohypoprothrombinämien". - Ärztl. Forschg. IV:567:1950.

30) LEHMANN, Zit. d. WÖHLISCH, E., im Handb. d. enzymol. Arb. - Meth. von BAMANN-MYRBÄCK.

31) MARX, R., BAYERLE, H.
Dtsch. Arch. klin. Med. 194:294:1949.

32) WUHRMANN, F., WUNDERLY, CH., HUGENTOBLER, F.
"Über Bluteiweissuntersuchungen bei 60 Fällen von Plasmocytom und ihre klinische Bedeutung". - Dtsch. Med. Wschr. 74:481:1949.

33) JÜRGENS, R. Schweiz. Med. Wschr. 36:817:1949.

34) OWREN, P. A., BJERKELUND, Chr.
"A new, previously unknown clotting factor". - Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1:162:1949.

35) OWREN, P. A. "Proconvertin, the new clotting factor". - Scand. J. Clin. Lab. Invest. 3:1951.

36) OWREN, P. A. "Le complex activateur de la prothrombine et son intérêt clinique". - Revue d'hématologie, Paris 6 :135:1951.

37) KOLLER, F., LOELIGER, A., DUCKERT, F.
"Experiments on a new clotting factor (Factor VII)". - Acta haemat., separ. Vol. VI:1:1951.

38) KOLLER, F., LOELIGER, A., HU-WANG, H., DUCKERT, F.
"Über einen neuen Gerinnungsfaktor (Faktor VII) und seine klinische Bedeutung". - Dtsch. Med. Wschr. 77:528:1952.

39) OWREN, P. A. "New factors concerned in the coagulation of blood". - Bull. Schweiz. Acad. med. Wiss. 3:163:1947.

40) QUICK, A. J. "Components of the prothrombincomplex". Am. J. Physiol. 151:63:1947.

41) QUICK, A. J. "On the constitution of prothrombin". - Am. J. Physiol. 140:212:1943.

42) MERTZ, E. T., SEEGERS, W. H., SMITH, H. P.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 42:604:1939.

43) QUICK, A. J. "Studies on the enigma of the hemostatic dysfunction of hemophilia". - Am. J. Med. Sci. 214:272:1947.

44) QUICK, A.J., STEFANINI, M.
"The state of component A (Prothrombin) in human blood; evidence that it is partly free and partly in an inactive or precursor form". - J. Lab. Clin. Med., St. Louis 34:1203:1949.

45) FANTL, P., NANCE, M.H.
"Acceleration of thrombin formation by a plasma component". - Nature, London 158:708:1946.

46) QUICK, A.J., STEFANINI, M.
"Concentration of labile factor of prothrombin complex in human, dog, and rabbit blood: its significance in determination of prothrombin activity". - J. Lab. Clin. Med., St. Louis 33:819:1948.

47) MANN, F.D., HURN, M., MAGATH, T.B.
"Observations on the conversion of prothrombin to thrombin". - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 66:33:1947.

48) MANN, F.D., HURN, M., MATHIESON, D.R.
"Platelets as foci in the coagulation of blood". - Am. J. Physiol. 158:84:1949.

49) MANN, F.D. "Co-thromboplastin assay: a means of study of abnormalities of blood coagulation". - Am. J. clin. Path. 19:861:1949.

50) QUICK, A.J., STEFANINI, M.
"The concentration of component A in blood, its assay and relation to the labile factor". - J. Lab. Clin. Med., St. Louis 34:973:1949.

51) BORDET, J., DELANGE, L.
Ann. Soc. roy. Sci., méd. et natur. Brux. 72:87:1914.

52) BORDET, J. "Recherches sur la coagulation du sang. Serozyme et proserozyme". - Soc. de Biol. 82:896:1919.

53) NOLF, P. "Le plasma phosphaté réactif de la coagulation du sang". - Arch. Internat. de pharmacodyn. et de thérap. 70:5:1945.

54) QUICK, A.J., FAVRE-GILLY, J.E.
"The prothrombin consumption test: its clinical and theoretical implications". - Blood IV: No. 12:1949.

55) ALEXANDER, B., GOLDSTEIN, R., LANDWEHR, G.
"The prothrombin conversion accelerator of serum: its partial purification and properties compared with serum accelerator globulin". - J. clin. Invest. 19:No. July:1950. (19:881:1950).

56) MURPHY, R.C., WARE, A.G., SEEGERS, W.H.
Am. J. Physiol. 151:338:1947.

57) SCHULTZE, E. Vortrag, 33. Tgg. nordwestdtsch. Ges. Inn. Med., 1949 Göttingen; Dtsch. Med. Wschr. 40:1213:1949.

58) SCHULTZE, E. "Neuere Erkenntnisse über das Prothrombin und das Accelerator-Globulin von SEEGERS". - Dtsch. Med. Wschr. 18:607:1950.

59) FAHEY, J.L., OLWIN, J.H., WARE, A.G.
"Effect of dicumarol on acc-globulin and prothrombin activity". - Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 69:491:1948.

60) SCHULTZE, E. "Über Blutgerinnung und Gerinnungsfaktoren". - Klin. Wschr. 28:241:1951.

61) MARX, R., BAYERLE, H.
Hoppe-Seylers Zschr. physiol. Chem. 16:243:1949.

62) MARX, R., BAYERLE, H.
"Mikrobestimmung von Prothrombin nach R. MARX und H. BAYERLE". - Boehringer Diagnost. Mitteilg. No. 4/5:23:1949.

63) DYCKERHOFF, H., MARX, R., BAYERLE, H.
"Vergleichende Untersuchungen zur Biologie des konservierten Blutes". - Zschr. ges. exper. Med. 113:291:1944.

64) QUICK, A.J. "On the quantitative estimation of prothrombin". - Am. J. clin. Path. 15:560:1945.

65) MARX, R. "Über die Bedeutung des Begriffes der Korrelationsstörung innerhalb des Blutgerinnungssystems für das Verständnis der Bedingtheit einiger hämorrhagischer Diathesen". - Ärztl. Forschg. 11:413:1948.

66) FUCHS, H.J. Z. Immun. forschg. 62:107:1929.

67) QUICK, A.J. J. of Immun. 29:87:1935.

68) DALE. H.H., WALPOLE, G.St.
Biochem. J. 10:331:1916

69) HONORATO, R. Am.J.Physiol. 150:381:1947.

70) MARX, R., BAYERLE, H., SKIBBE, I.
"Über ein Komplement und Prothrombin mit besonderer Berücksichtigung der Antithrombotika 3,3' -methylen-di-(4-oxycumarin) und Heparin". - Arch. exper. Path. u. Pharmak. 206:334:1949.

71) HALSE, Th. Bruns Beiträge z. klin. Chem. 178:427:1949.

72) MARX, R., BAYERLE, H.
"Zur Frage der Bedeutung der Kohlensäure für die Blutgerinnung". - Pflügers Arch. 250:714:1948.

73) WIDENBAUER, F. Dtsch. Med. Wschr. p. 1243:1942.

74) HOENE, R. "Über das Prothrombin-Accelerator-Prinzip im Serum". - HOPPE-SEYLERs Zschr. f. physiol. Chem. 287:158:1951.

75) RHOADS, J.E., PANZER, L.M.
J. Am. Med. Assoc. 112:309:1939.

76) BAYERLE, H., MARX, R.
"Über Cumarinderivate als Antithrombotika". - Biochem. Zschr. 18:319:1948.

77) SCHMIDT, H. "Über das Wesen der Allergie". - Dtsch. Med. Wschr. 75:259:1950.

LEBENSLAUF

Ich, Kurt Wilhelm Gastreich, wurde geboren am 23. Juli 1923 zu Sondern Kreis Olpe/Westfalen als zweiter Sohn der Eheleute Kreissekretär Josef Gastreich und Elisabeth geb. Stakemeier. 1926 verunglückte mein Vater tödlich - daraufhin übernahm meine Mutter den Haushalt ihres Bruders, eines katholischen Geistlichen.

Nach vierjährigem Grundschulbesuch in Frohlinde bei Castrop-Rauxel/Westfalen trat ich Ostern 1934 in die Sexta des Realgymnasiums Castrop-Rauxel ein. Im Herbst des gleichen Jahres wechselte ich wegen einer Amtsversetzung meines Onkels über auf das Bismarck-Realgymnasium, spätere Bismarck-Oberschule, zu Dortmund, wo ich im Frühjahr 1942 die Reifeprüfung ablegte. Anschliessend wurde ich zum Heer eingezogen und war Soldat bis zu meiner Entlassung als Kriegsversehrter Ende 1943.

Mit dem Sommersemester 1944 begann mein Studium an der Universität München. Nach vier Semestern Medizin und Philosophie absolvierte ich im Frühjahr 1947 das Physikum; mein klinisches Studium - sechs Semester - war abgeschlossen seit dem Frühjahr 1950. Meine umfangreiche Dr. -Arbeit nahm mich längere Zeit in Anspruch und verhinderte ein termingerechtes Examen.

Es folgte jahrelange aussermedizinische Tätigkeit; u. a. half ich meinem Bruder beim Aufbau seiner beruflichen Selbständigkeit als Architekt und beteiligte mich bei grösseren Wettbewerben, um zu einem eigenen finanziellen Fundus zu kommen (1956 war ich einer der Preisträger eines Wettbewerbes der Hochschule für Politik, München).

Gemäss der Neuen Studienordnung 1953/8 absolvierte ich im Sommer 1961 das inzwischen zusätzlich verlangte 11. Fachsemester und anschliessend im Winter 1961/62 das Medizinische Staatsexamen in München.

Vom 1. April bis 31. Juli 1962 arbeitete ich als Medizinalassistent in der I. Universitäts-Frauenklinik, München; seit 1. August 1962 bin ich in der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses des Dritten Ordens in Nymphenburg in gleicher Eigenschaft tätig.